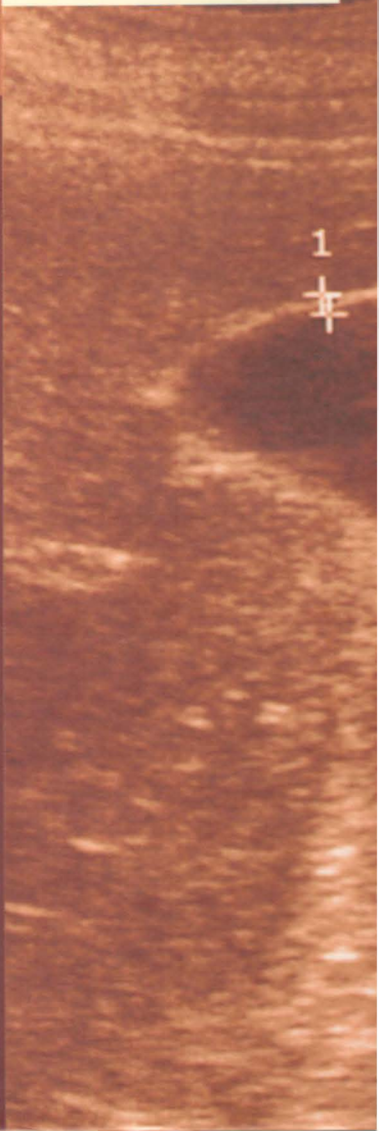
А.Н. Окороков

РУКОВОДСТВО

ПО ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

3





Окороков
РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ
3

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

MEDKNIGI
ALL ABOUT MEDICINE IS HERE

Уважаемые подписчики!

Книга публикуется в ознакомительных целях!

Запрещено публиковать на сторонних каналах, группах и сайтах!

Наш канал в телеграме **MEDKNIGI** «**Медицинские книги**».

ССЫЛКА В ТЕЛЕГРАМЕ : **@medknigi**

https://t.me/medknigi

А. Н. Окороков

Руководство по лечению внутренних болезней

Том 3

Лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы

Издание третье, переработанное и дополненное

https://t.me/medknigi

Москва
Медицинская литература
2010

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

УДК 616.1
ББК 54.1
О-53

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций и рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Окороков А. Н.

О-53 Руководство по лечению внутренних болезней: т. 3. Лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы.— 3-е изд., перераб. и доп. / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2010.— 336 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-120-3

В третьем томе третьего издания руководства по лечению болезней внутренних органов всесторонне излагается лечение болезней печени, желчных путей, поджелудочной железы с учетом современных сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для терапевтов и врачей других специальностей.

УДК 616.1
ББК 54.1

Сайт издательства в Интернете: **www.medlit.biz**

ISBN 978-5-89677-120-3 (том 3)
ISBN 978-5-89677-115-9
ISBN 978-985-6332-17-6

© А. Н. Окороков, 2010
© изд. Б. И. Чернин,
изд. Ф. И. Плешков, 2010

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Содержание

Глава 49
Лечение дисфункциональных расстройств билиарного тракта 735
Классификация 735
Лечение функциональных расстройств желчного пузыря 738
Лечебная программа 738
Лечебный режим 738
Лечение основного заболевания 739
Лечебное питание 740
Лекарственная терапия 740
Препараты, влияющие на гладкую мускулатуру желчного пузыря 740
Применение холинолитиков 740
Применение миотропных спазмолитиков 741
Применение прокинетиков 742
Желчегонные средства 742
Применение желчегонных средств при гипермоторной дискинезии желчного пузыря 743
Применение желчегонных препаратов при гипотонической дискинезии желчного пузыря 743
Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты 743
Фитотерапия 743
Физиотерапия 744
Санаторно-курортное лечение 744
Лечение дисфункциональных расстройств сфинктера Одди 744
Лечебная программа 744
Рациональный лечебный режим 745
Рациональное лечебное питание 745
Лечение лекарственными препаратами, влияющими на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей 745
Лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты 745
Нормализация состава кишечной микрофлоры 745
Лечение ферментными препаратами при развитии относительной ферментной недостаточности 746
Особенности фармакотерапии различных вариантов функционального расстройства сфинктера Одди 746
Особенности лечения билиарного расстройства сфинктера Одди 746
Особенности лечения панкреатического расстройства сфинктера Одди 746
Оперативное восстановление проходимости сфинктера Одди 747
Хирургическое лечение при билиарном расстройстве сфинктера Одди 747
Хирургическое лечение при панкреатическом расстройстве сфинктера Одди 747
Лечение постхолецистэктомического синдрома 747

Глава 50
Лечение ферментопатических гипербилирубинемий 749
Классификация семейных негемолитических гипербилирубинемий 749
Болезнь Жильбера 749
Лечение болезни Жильбера 750
Синдром Криглера-Найяра 750
I форма синдрома Криглера-Найяра 750
II форма синдрома Криглера-Найяра 750
Лечение синдрома Криглера-Найяра 751
Синдром Люси-Дрискола 751
Синдром Дабина-Джонсона 751
Синдром Ротора 751

Глава 51
Лечение желчнокаменной болезни 752
Классификация 752
Лечение в I стадии ЖКБ (начальной, предкаменной) 752

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение во второй стадии ЖКБ (стадия сформировавшихся желчных камней, латентное течение) 754
Лечебное питание ... 754
Нормализация массы тела, борьба с гиподинамией ... 754
Коррекция нарушений липидного обмена ... 754
Устранение нарушений моторной функции желчевыводящих путей и дуоденостаза, коррекция нарушений пищеварения ... 754
Медикаментозное (нехирургическое) растворение камней с помощью препаратов желчных кислот (литолитическая терапия) ... 754
Условия и показания для медикаментозного растворения камней ... 754
Противопоказания для медикаментозного растворения желчных камней ... 755
Механизм медикаментозного растворения желчных камней ... 755
Методика лечения хенодезоксихолевой кислотой ... 756
Методика лечения урсодезоксихолевой кислотой ... 757
Комбинированное лечение хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислотами ... 757
Ударно-волновая холелитотрипсия ... 758
Критерии отбора больных для лечения ЖКБ методом экстракорпоральной литотрипсии (по Staritz, Hagehtuiier, 1988) ... 758
Противопоказания для проведения ударно-волновой литотрипсии ... 758
Контактное растворение желчных камней ... 758
Лечебно-профилактические мероприятия в третьей стадии ЖКБ — лечение хронического рецидивирующего холецистита ... 759
Купирование приступа ... 759
Антибактериальная и дезинтоксикационная терапия ... 760
Лечение билиарного панкреатита ... 760
Оперативное лечение ... 760
Холецистолитотомия ... 761

Глава 52
Лечение хронического некалькулезного холецистита ... 762
Лечебная программа при хроническом некалькулезном холецистите ... 762
Лечебный режим ... 762
Лечебное питание ... 762
Купирование болевого синдрома в периоде обострения, нормализация моторной функции желчного пузыря ... 763
Антибактериальная терапия в периоде обострения ... 766
Дезинтоксикационная терапия в периоде выраженного обострения ... 768
Рациональное применение желчегонных средств ... 768
Истинные холеретики ... 769
Препараты, содержащие желчные кислоты ... 769
Синтетические холеретики ... 770
Препараты растительного происхождения ... 770
Гидрохолеретики ... 771
Препараты, стимулирующие желчевыделение ... 771
Холекинетики ... 771
Холелитики ... 772
Тактика применения желчегонных средств ... 772
Нормализация функций вегетативной нервной системы ... 773
Иммуномодулирующая терапия и повышение общей реактивности организма ... 774
Физиотерапевтическое лечение ... 775
Индуктотермия ... 775
Электрическое поле УВЧ ... 775
Микроволновая терапия (СВЧ-терапия) ... 775
Синусоидальные модулированные токи (СМТ) ... 775
Импульсный ток низкой частоты ... 775
Ультразвуковая терапия ... 776
Электрофорез 5 % раствора новокаина, 10 % раствора магния сульфата ... 776
Аппликации парафина, озокерита ... 776

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Электрогрязевые аппликации ... 776
Иглорефлексотерапия ... 776
Бальнеотерапия ... 776
Лечение минеральными водами ... 776
Лечение сопутствующей патологии органов пищеварения ... 777
Санаторно-курортное лечение ... 777
Диспансеризация ... 777

Глава 53
Лечение первичного склерозирующего холангита, иммуноглобулин G4-ассоциированного холангита и генетических холестатических болезней печени ... 779

Лечение первичного склерозирующего холангита ... 779
Патоморфологические стадии заболевания ... 780
1 стадия ... 780
2 стадия ... 780
3 стадия ... 780
4 стадия ... 781
Диагностические критерии ... 781
Лечебная программа ... 783
Лечебный режим ... 783
Лечебное питание и витаминотерапия ... 783
Медикаментозное лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания ... 783
Лечение урсодезоксихолевой кислотой ... 784
Комбинированная терапия урсодезоксихолевой кислотой, преднизолоном и азатиоприном ... 785
Лечение S-аденозил-L-метионином (гептралом) ... 785
Эндоскопическая холангиопластика ... 786
Лечение симптомов хронического холестаза ... 786
Лечение желтухи и ахоличного стула ... 786
Лечение кожного зуда ... 787
Особенности лечения стеатореи ... 788
Коррекция дефицита жирорастворимых витаминов ... 788
Особенности лечения остеопороза ... 788
Лечение бактериального холангита ... 788
Дезинтоксикационная терапия ... 789
Пересадка печени ... 789

Лечение иммуноглобулин G4-ассоциированного холангита ... 790
Лечение IgG4-холангита ... 790

Лечение генетических холестатических болезней печени ... 791
Кистозно-фиброзная болезнь печени ... 791
Диагностика ... 791
Лечение ... 792
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз ... 792
Лечение ... 792
Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз ... 793

Глава 54
Лечение первичного билиарного цирроза печени ... 795
Этиология ... 795
Роль генетических факторов и наследственной предрасположенности ... 795
Роль бактерий и вирусов ... 795
Роль химических веществ ... 795
Патогенез первичного билиарного цирроза печени ... 796
Патоморфология первичного билиарного цирроза ... 797
Основные клинические проявления первичного билиарного цирроза печени ... 797

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Начальная стадия ... 797
Развернутая стадия ... 798
Терминальная стадия ... 799
Лабораторные данные при первичном билиарном циррозе печени ... 799
Инструментальные исследования ... 799
Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей ... 799
Фиброгастродуоденоскопия ... 800
Пункционная биопсия печени ... 800
Стадия негнойного деструктивного холангита ... 800
Стадия пролиферации холангиол и перидуктулярный фиброз ... 800
Стадия фиброза стромы при наличии воспалительной инфильтрации печени ... 800
Заключительная стадия ПБЦ ... 800
Диагноз ... 800
Лечебная программа ... 801
Лечебный режим и лечебное питание ... 801
Поливитаминотерапия ... 801
Базисная (патогенетическая) терапия ... 802
Лечение урсодезоксихолевой кислотой ... 802
Лечение глюкокортикостероидами ... 803
Лечение негормональными иммунодепрессантами ... 804
Симптоматическая терапия ... 804
Лечение кожного зуда ... 804
Лечение остеопороза ... 807
Лечение стеатореи ... 807
Дезинтоксикационная терапия ... 808
Трансплантация печени ... 808

Глава 55
Лечение перекрестных аутоиммунных синдромов ... 810
Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз печени» ... 810
Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + аутоиммунный холангит» ... 811
Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит» ... 811
Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + хронический вирусный гепатит С» ... 812

Глава 56
Лечение идиопатического гемохроматоза ... 813
Лечебная программа при идиопатическом гемохроматозе ... 814
Диета ... 814
Кровопускания ... 814
Лечение десфероксамином ... 814
Улучшение функционального состояния гепатоцитов ... 815
Лечение сахарного диабета ... 815
Трансплантация печени ... 815

Глава 57
Лечение гепатоцеребральной дистрофии ... 816
Основные клинические проявления ... 817
Диагностические критерии ... 817
Лечебная программа ... 818
Лечебное питание ... 818
Применение препаратов, выводящих медь из организма больного ... 818
D-пеницилламин ... 818
Триентин (триэтилена тетрамин) ... 819
Британский антилюизит ... 820

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Унитиол ... 820
Применение препаратов, нарушающих всасывание меди в кишечнике ... 820
Препараты цинка ... 820
Аммония тетратиомолибдат ... 820
Особенности лечения гепатоцеребральной дистрофии у беременных женщин ... 820
Пересадка печени ... 820

Глава 58
Лечение лекарственных гепатопатий ... 821
Лечебная программа при лекарственных гепатопатиях ... 821
Немедленная отмена препарата, вызвавшего поражение печени ... 821
Дезинтоксикационная терапия ... 822
Экстренное использование специфических антидотов ... 823
Лечение хофитолом ... 823
Лечение адеметионином (гептралом) ... 823
Лечение эссенциальными фосфолипидами и другими гепатопротекторами ... 823
Лечение урсодезоксихолевой кислотой ... 823
Лечение глюкокортикостероидными препаратами ... 823
Метаболическая коферментная и гепатопротекторная терапия ... 823
Трансплантация печени ... 823

Глава 59
Лечение алкогольной болезни печени ... 824
Программа лечения ... 826
Прекращение приема алкоголя ... 826
Лечебное питание ... 826
Лечение эссенциальными фосфолипидами ... 826
Лечение адеметионином (гептралом) ... 827
Лечение хофитолом ... 827
Лечение урсодезоксихолевой кислотой ... 828
Лечение глюкокортикостероидными препаратами ... 828
Лечение пентоксифиллином ... 828
Лечение гепатопротекторами ... 828
Дезинтоксикационная терапия ... 829
Применение препаратов других групп ... 829
Дифференцированная терапия алкогольных поражений печени ... 830
Прогноз ... 830

Глава 60
Лечение неалкогольной жировой болезни печени ... 831
Патогенез неалкогольной жировой болезни печени ... 832
Клиническая картина неалкогольного стеатогепатита ... 835
Лабораторные данные ... 836
Инструментальные исследования ... 836
Лечение ... 838
Этиологическое лечение ... 839
Режим ... 839
Лечебное питание ... 839
Лечение эссенциальными фосфолипидами ... 840
Лечение препаратами с выраженной антиоксидантной активностью ... 841
Лечение витамином Е ... 841
Лечение α-липоевой кислотой ... 841
Лечение адеметионином ... 841
Лечение бетаином ... 842
Лечение хофитолом ... 842
Лечение пентоксифиллином ... 842

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение урсодезоксихолевой кислотой ... 842
Лечение препаратами, уменьшающими инсулинорезистентность ... 843
Лечение бигуанидами ... 844
Лечение тиазолидиндионами (инсулиносенситайзерами) ... 845
Комбинированное лечение неалкогольного стеатогепатита тиазолиндионами и метформином ... 845
Применение липидснижающих препаратов ... 846
Подавление избыточного бактериального роста в тонкой кишке ... 846
Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II ... 847
Возможности антифиброзной терапии ... 847
Эффективность различных видов лечения неалкогольного стеатогепатита ... 848
Новые направления в лечении неалкогольного стеатогепатита ... 848

Глава 61
Лечение хронического гепатита ... 849
Классификация ... 849
Лечение хронического вирусного гепатита ... 851
Лечебный режим ... 851
Лечебное питание ... 852
Противовирусное лечение ... 852
Интерфероны ... 853
Механизм противовирусного эффекта интерферона-α ... 854
Особенности действия пегилированного интерферона-α ... 854
Побочные эффекты лечения интерфероном-α ... 855
Противопоказания к лечению интерфероном-α ... 855
Препараты интерферона-α ... 855
Синтетические аналоги нуклеозидов ... 856
Индукторы интерферона ... 857
Этиологическая (противовирусная) терапия хронического вирусного гепатита В ... 858
Показания к противовирусной терапии при хроническом гепатите В ... 859
А. Противовирусная терапия HBeAg-позитивного хронического гепатита В с высокой активностью аминотрансфераз в крови ... 862
Б. Противовирусная терапия HBeAg-позитивного хронического гепатита В с нормальным уровнем аланиновой аминотрансферазы в крови ... 871
В. Противовирусная терапия HBeAg-негативного хронического гепатита В ... 872
Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита D ... 883
Противовирусная терапия хронического гепатита С ... 883
Характеристика пациентов целесообразность лечения которых не вызывает сомнений ... 885
Характеристика пациентов, у которых вопрос о противовирусной терапии хронического гепатита С решается инидивидуально ... 885
Характеристика пациентов, которым противовирусное лечение хронического вирусного гепатита С противопоказано ... 885
Лечение хронического вирусного гепатита С непегилированными интерферонами-α ... 887
Лечение амиксином ... 888
Противовирусная терапия больных хроническим вирусным гепатитом С с нормальной активностью аминотрансфераз ... 888
Наблюдение за больным в ходе противовирусного лечения хронического гепатита С и коррекция дозы препаратов ... 890
Наблюдение за больным после завершения курса противовирусной терапии ... 891
Новые перспективные направления противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С ... 891
Toll-like рецепторы и сходные с ними молекулы ... 892
Лечение амантадином ... 893
Лечение ронколейкином ... 894
Итоговые рекомендации по противовирусному лечению хронического вирусного гепатита С (рекомендации Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени, 2009 г.) ... 894
Повторное противовирусное лечение хронического гепатита С ... 895
Иммуномодулирующая терапия ... 895
Лечение системных внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов ... 896
Лечение системных внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита В ... 897

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение узелкового периартериита при хроническом гепатите В ... 897
Лечение гломерулонефрита при хроническом вирусном гепатите В ... 897
Лечение системных внепеченочных проявлений при хроническом вирусном гепатите С ... 898
Лечение криоглобулинемического васкулита, обусловленного инфекцией вируса гепатита С ... 898
Лечение гломерулонефрита при хроническом вирусном гепатите С ... 899
Лечение больных с хроническим заболеванием почек ... 899
Лечение неходжкинской В-клеточной лимфомы при хроническом вирусном гепатите С ... 900
Лечение тромбоцитопении при хроническом вирусном гепатите С ... 900
Лечение хронического гепатита С с преобладанием аутоиммунных нарушений ... 900
Лечение хронического вирусного гепатита С, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом ... 901
Гепатопротекторная, метаболическая и коферментная терапия. Системная энзимотерапия ... 901
Препараты урсодезоксихолевой кислоты ... 901
Гепатопротекторы ... 902
Средства, улучшающие метаболизм гепатоцитов ... 905
Системная энзимотерапия ... 905
Дезинтоксикационная терапия ... 906
Лечение хронического аутоиммунного гепатита ... 906
Аутоиммунный гепатит 1 типа ... 906
Аутоиммунный гепатит 2 типа ... 906
Аутоиммунный гепатит 3 типа ... 907
Лечебный режим и лечебное питание ... 907
Иммунодепрессантная терапия ... 907
Абсолютные показания к лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами ... 909
Относительные показания к лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами ... 909
Противопоказания к лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами ... 909
Методика лечения хронического аутоиммунного гепатита глюкокортикостероидами ... 909
Лечение аутоиммунного гепатита с выраженной активностью воспалительного процесса ... 909
Комбинированная терапия аутоиммунного гепатита с высокой активностью преднизолоном и азатиоприном ... 910
Лечение аутоиммунного гепатита со средней степенью активности ... 910
Лечение аутоиммунного гепатита другими иммунодепрессантами ... 911
Лечение будесонидом ... 911
Лечение циклоспорином А ... 912
Лечение аутоиммунного гепатита такролимусом ... 912
Лечение аутоиммунного гепатита мофетилом микофенолата ... 913
Лечение аутоиммунного гепатита циклофосфамидом ... 913
Метаболическая, коферментная, гепатопротекторная и дезинтоксикационная терапия ... 913
Трансплантация печени ... 914
Прогноз при аутоиммунном гепатите ... 914
Диспансерное наблюдение больных хроническим вирусным гепатитом и аутоиммунным гепатитом ... 914

Глава 62
Лечение цирроза печени ... 916
Лечебная программа ... 916
Этиологическое лечение ... 917
Противовирусная терапия цирроза печени, развившегося вследствие хронического вирусного гепатита В ... 918
Противовирусная терапия цирроза печени, развившегося вследствие хронического вирусного гепатита С ... 919
Показания к противовирусному лечению HCV-цирроза печени согласно рекомендациям Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени 2009 г. ... 920
Возможности этиологического лечения других циррозов печени ... 920
Лечебный режим ... 920
Лечебное питание и коррекция нутритивной недостаточности ... 921
Улучшение метаболизма гепатоцитов ... 923
Патогенетическое лечение ... 927
Лечение урсодезоксихолевой кислотой ... 927

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение глюкокортикостероидными препаратами ... 928
Лечение негормональными иммунодепрессантами ... 929
Лечение препаратами, угнетающими синтез соединительной ткани в печени ... 929
Лечение осложнений цирроза печени ... 930
Лечение асцита ... 930
Патогенез асцита ... 930
Роль портальной гипертензии ... 930
Патофизиология задержки натрия и воды ... 931
Диагностика ... 931
Начальные исследования ... 931
Диагностический парацентез ... 932
Исследование асцитической жидкости ... 932
Общие рекомендации по лечению ... 933
Лечение умеренного (ненапряженного, неосложненного) асцита ... 934
Режим больного ... 934
Лечебное питание ... 934
Лечение диуретиками ... 935
Лечение напряженного асцита ... 939
Лечение рефрактерного асцита ... 940
Перитонеовенозное шунтирование ... 941
Операция трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования со стентированием (ТВПШ) (TIPS) ... 941
Наложение лимфовенозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной с дренированием протока ... 942
Трансплантация печени ... 942
Лечение синдрома гипонатриемии ... 942
Прогноз при асците ... 942
Лечение спонтанного бактериального перитонита ... 943
Основные диагностические признаки спонтанного бактериального перитонита ... 944
Лечение спонтанного бактериального перитонита ... 945
Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ... 945
Баллонная тампонада при кровотечении из варикозных вен пищевода ... 946
Увеличение объема циркулирующей крови ... 947
Снижение портального давления ... 947
Гемостатическая терапия ... 948
Устранение анемии, возникшей вследствие самой кровопотери и искусственной гемодилюции ... 948
Лазеротерапия и эндоскопическая склеротерапия ... 948
Оперативное лечение при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ... 948
Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка ... 948
Лечение хронической портосистемной (печеночной) энцефалопатии ... 949
Устранение факторов, провоцирующих развитие портосистемной энцефалопатии ... 952
Лечебное питание ... 953
О содержании белка в диете ... 954
Уменьшение в кишечнике продукции аммиака и меркаптанов и их всасывания ... 955
Лечение синтетическими дисахаридами, не всасывающимися в кишечнике ... 955
Применение антибактериальных средств с целью подавления синтеза аммиака в кишечнике ... 956
Заселение просвета толстой кишки бактериями, не продуцирующими уреазу ... 956
Очищение толстой кишки ... 956
Стимулирование обезвреживания аммиака в печени, мышцах, головном мозге ... 957
Связывание аммиака в крови ... 958
Уменьшение образования в головном мозге ложных нейротрансмиттеров ... 958
Коррекция метаболического алкалоза ... 959
Лечение ингибиторами ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов ... 959
Дезинтоксикационная и эфферентная терапия ... 960
Трансплантация печени ... 960
Принципы лечения латентной печеночной энцефалопатии ... 960
Прогноз при портосистемной энцефалопатии ... 961

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение гепаторенального синдрома ... 961
Лечение синдрома гиперспленизма ... 963
Хирургическое лечение цирроза печени ... 964
Показания к хирургическому лечению цирроза печени ... 964
Показания к пересадке печени ... 964
Противопоказания к пересадке печени ... 965
Диспансерное наблюдение больных циррозом печени ... 965

Глава 63
Лечение острой печеночной недостаточности ... 966
Основные причины острой печеночной недостаточности ... 966
Основные лечебные мероприятия при острой печеночной недостаточности ... 966
Ранняя фаза лечения ... 967
Вторая фаза лечения ... 967
Лечение отека головного мозга ... 968
Лечение и профилактика инфекционных осложнений ... 968
Лечение нарушений гемодинамики, устранение гипоксии ... 968
Лечение гипогликемии, коррекция электролитных нарушений ... 968
Лечение коагулопатии ... 969
Лечение стрессовых язв желудочно-кишечного тракта ... 969
Третья фаза лечения ... 969
Показания к пересадке печени ... 970
Особенности лечения острой печеночной недостаточности, вызванной интоксикацией парацетамолом ... 970
Особенности лечения острой печеночной недостаточности при отравлении бледной поганкой ... 970

Глава 64
Лечение печеночной комы ... 971
Этиология печеночной комы: ... 971
I. Эндогенная печеночная кома ... 971
II. Экзогенная печеночная кома ... 972
III. Смешанная печеночная кома ... 972
IV. Ложная печеночная кома ... 972
Лечебная программа при печеночной коме ... 972
Базисная терапия ... 973
Лечебный режим и исключение факторов, усугубляющих печеночную кому ... 973
Борьба с интоксикацией и предупреждение дальнейшего накопления токсических веществ в организме ... 973
Обеспечение достаточной энергетической ценности рациона и количества жидкости, витаминов и коферментов ... 975
Коррекция гипогликемии ... 975
Коррекция гипоксемии и гипоксии ... 975
Коррекция нарушений электролитного баланса ... 976
Коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия ... 976
Лечение ДВС-синдрома ... 976
Нормализация гемодинамики ... 976
Лечение глюкокортикоидами ... 976
Лечение ингибиторами протеолитических ферментов ... 977
Специальные (активные) методы лечения ... 977
Обменное переливание крови ... 977
Гемосорбция ... 977
Молекулярная альбуминопосредованная гемофильтрация ... 977
Лимфосорбция ... 978
Плазмаферез ... 978
Использование ассистирующей печени ... 978
Гемодиализ и перитонеальный диализ ... 978
Дренирование грудного лимфатического протока ... 979
Трансплантация печени ... 979

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

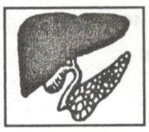
Глава 65
Лечение хронического панкреатита ... 980
Лечебная программа ... 980
Этиологическое лечение ... 980
Злоупотребление алкоголем (алкогольный хронический панкреатит) ... 980
Патология желчевыводящих путей ... 980
Токсическое и токсико-аллергическое влияние лекарств ... 981
Нарушение метаболизма углеводов, липидов, микроэлементов (дисметаболические хронические панкреатиты) ... 981
Дефицит белка в питании ... 982
Наследственный фактор ... 982
Аутоиммунный воспалительный процесс в поджелудочной железе (аутоиммунный панкреатит) ... 982
Идиопатический панкреатит ... 982
Лечение в периоде выраженного обострения ... 983
Купирование болевого синдрома ... 983
Применение противоспастических средств ... 983
Применение холинолитиков ... 983
Миотропные спазмолитики ... 984
Ненаркотические аналгетики ... 984
Обезболивание с помощью новокаина ... 985
Воздействие на нервы, иннервирующие поджелудочную железу ... 985
Подавление секреции поджелудочной железы ... 985
Голод и прием щелочных растворов ... 985
Эвакуация желудочного содержимого ... 986
Холод на эпигастральную область ... 986
Применение периферических М-холинолитиков ... 986
Снижение кислотности желудочного содержимого ... 986
Применение панкреатических ферментов ... 987
Применение октреотида ... 987
Подавление активности ферментов поджелудочной железы ... 988
Инвазивные методы купирования боли ... 988
Антибактериальная терапия ... 989
Борьба с обезвоживанием, интоксикацией, электролитными нарушениями, сосудистой недостаточностью ... 989
Лечебное питание ... 990
I (щадящий) вариант стола № 5п ... 990
II (расширенный) вариант стола № 5п ... 991
Коррекция внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы ... 991
Заместительная терапия ... 991
Ферментные препараты, содержащие компоненты желчи ... 993
Тактика лечения ферментными препаратами для купирования внешнесекреторной панкреатической недостаточности ... 994
Стимуляция репаративных процессов в поджелудочной железе ... 995
Коррекция иммунологического дисбаланса ... 996
Нормализация желудочной секреции, функции печени, желчевыводящих путей, кишечника ... 996
Лечение минеральными водами ... 996
Физиотерапия ... 997
Электродрегинг (протаскивание) ... 997
Электродрегинг контрикала ... 997
Электродрегинг гамма-оксимасляной кислоты из межэлектродного пространства ... 997
Переменное магнитное поле («Полюс-1») ... 997
Физиопроцедуры для уменьшения болевого синдрома при ХП ... 997
Лазерное облучение крови ... 998
Бальнеотерапия ... 998
Пелоидотерапия ... 998
Санаторно-курортное лечение ... 998

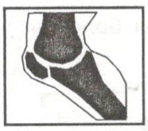
Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

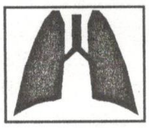
Хирургическое лечение ... 998
Малоинвазивное эндоскопическое лечение ... 999
Показания к оперативному лечению хронического панкреатита ... 999
Диспансеризация ... 999
Схема диспансерного наблюдения за больными ХП ... 999
ХП легкой степени тяжести ... 999
ХП средней степени тяжести ... 999
ХП тяжелой степени с внешне- и/или внутрисекреторной недостаточностью ... 1000
Лечение аутоиммунного панкреатита ... 1000
Этиология и патогенез ... 1000
Патоморфология ... 1001
Клинические проявления ... 1001
Инструментальные методы ... 1001
Диагностические критерии ... 1002
Тактика обследования и лечение ... 1003
Приложение ... 1006
Современная номенклатура диет в Российской Федерации ... 1006
Современная номенклатура диет в Республике Беларусь ... 1010
Перечень стандартных диет ... 1010
Предметный указатель ... 1013

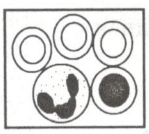
А.Н.Окороков. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
Руководство в 10 томах

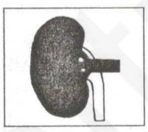
4596 страниц надежной, современной, исчерпывающей информации для терапевтов и врачей других специальностей.


Том 1
Болезни органов пищеварения


Том 2
Ревматические болезни и системные заболевания соединительной ткани
Эндокринные заболевания

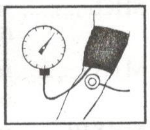

Том 3
Болезни органов дыхания

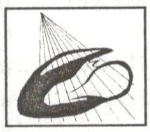

Том 4
Болезни системы крови

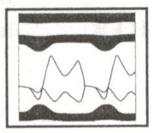

Том 5
Болезни системы крови
Болезни почек

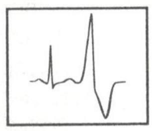
Т. 6–10. Болезни сердца и сосудов


Том 6
Атеросклероз
Ишемическая болезнь сердца


Том 7
Артериальная гипертензия
Артериальная гипотензия
Синкопальные состояния
Нейро-циркуляторная дистония


Том 8
Болезни миокарда
Сердечная недостаточность


Том 9
Болезни перикарда
Болезни эндокарда
Приобретенные пороки сердца


Том 10
Врожденные пороки сердца у взрослых
Нарушения сердечного ритма и проводимости
Опухоли сердца
Метаболический синдром

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Список сокращений

HAART высокоэффективная ретровирусная терапия
HBV вирус гепатита В
HCV вирус гепатита С
АДГ антидиуретический гормон
АЛТ аланиновая трансаминаза
АМА антимитохондриальные антитела
АСТ аспарагиновая трансаминаза
АТЕ антитрипсиновая единица
АФК активные формы кислорода
ВГВ вирус гепатита В
ВРВП варикозное расширение вен пищевода
ГАМК гамма-аминомасляная кислота
ГТП глютаминтранспептидаза
ДВС диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРВХ доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
ЕД единица действия
ЖКБ желчнокаменная болезнь
ИЛ интерлейкин
ИФН интерферон
КИЕ калликреин-ингибирующая единица
КФБП кистозно-фиброзная болезнь печени
ЛПОНП липопротеины очень низкой плотности
ЛФК лечебная физкультура
МДТ метацетиновый дыхательный тест
МЕ международная единица
МКБ международная классификация болезней
МНО международное нормализованное отношение
МРХРГ магнитнорезонансная холангиопанкреатография
НАСГ неалкогольный стеатогепатит
НПВП нестероидные противовоспалительные препараты
НТЖ насыщение трансферрина железом
НЭЖК неэстерифицированные жирные кислоты
ОДТ октаноатовый дыхательный тест
ОП остеопороз
ПАС постинтоксикационный алкогольный синдром
ПБЦ первичный билиарный цирроз
ПОЛ перекисное окисление липидов
ПСВХ прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз
ПСХ первичный склерозирующий холангит
ПЦР полимеразная цепная реакция
ПЯН полиморфноядерные нейтрофилы
РААС ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК рибонуклеиновая кислота
СА-АГ сывороточно-асцитический альбуминовый градиент
СБП спонтанный бактериальный перитонит
СЖК свободные жирные кислоты
СКФ скорость клубочковой фильтрации
СОЭ скорость оседания эритроцитов
СФ сывороточный ферритин
ТВПСШ трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование
УДХК урсодезоксихолевая кислота
УЗИ ультразвуковое исследование
ФГДС фиброгастродуоденоскопия
ФНО фактор некроза опухоли
ХГВ хронический гепатит В
ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
ХП хронический панкреатит
ЦИК циркулирующие иммунные комплексы
ЦОГ циклооксигеназа
ЦП цирроз печени
ЩФ щелочная фосфотаза
ЭРПХГ эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

49 Лечение дисфункциональных расстройств билиарного тракта

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (дисфункциональные заболевания желчных путей) — комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров (О. Н. Минушкин, 2006). В отечественной литературе более широко пользуются термином «дискинезии желчевыводящих путей», что, по сути, идентично термину «дисфункциональные расстройства билиарного тракта».

Классификация

В Международной классификации болезней (МКБ-10) выделены «дискинезия желчного пузыря и желчного протока» в рубрике К 82.8 и «спазм сфинктера Одди» в рубрике К 83.4.

В «Классификации функциональных желудочно-кишечных расстройств по Римскому III консенсусу» (2006) используется термин «функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди», которые представлены следующим образом:

Е. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (СФО).

Е1. Функциональное расстройство желчного пузыря.

Е2. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди.

Е3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

В клинической практике большее распространение получила следующая *классификация дисфункциональных расстройств билиарного тракта* (табл. 49.1)

Лечение дисфункциональных расстройств билиарного тракта проводится обязательно с учетом их этиологии.

Первичные дисфункциональные расстройства билиарной системы составляют около 10–15 % и обусловлены следующими факторами:

- уменьшением количества гладкомышечных клеток желчного пузыря;
- малым количеством и снижением чувствительности рецепторов билиарной системы (в первую очередь, желчного пузыря) к нейрогормональным стимулам, причем малое количество рецепторов может быть генетически детерминированным.

При *первичных дисфункциях билиарной системы* отсутствуют морфологические признаки ее поражения и симптомы (клинические и инструментальные) какого-либо другого заболевания, кроме дисфункциональных расстройств билиарного тракта.

Вторичные дисфункции билиарного тракта наблюдаются при ряде заболеваний, в том числе:

- при различных заболеваниях эндокринной системы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет и др.);
- при синдроме предменструального напряжения и климактерическом синдроме;
- при беременности;
- при системных заболеваниях соединительной ткани;
- при заболеваниях системы пищеварения (хронический гепатит, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, резекция желудка, воспалительные забо-

Таблица 49.1. Классификация дисфункциональных расстройств билиарного тракта

1. По локализации
1.1. Дисфункция желчного пузыря
1.2. Дисфункция сфинктера Одди
2. По этиологии
2.1. Первичная
2.2. Вторичная
3. По функциональному состоянию
3.1. Гиперфункция (гиперкинетические)
3.2. Гипофункция (гипокинетические)

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

левания и наличие камней желчевыводящей системы);

- при заболеваниях центральной нервной системы и вегетативной нервной системы;
- при нарушении функции гастроинтестинальной эндокринной системы.

Необходимо подчеркнуть, что особенно часто наблюдаются дисфункциональные расстройства билиарного тракта при хронических холециститах (в том числе калькулезных), а также у лиц, перенесших холецистэктомию (у этих пациентов часто появляются функциональные расстройства сфинктера Одди) и резекцию желудка.

В Римском III консенсусе (2006) приводятся следующие диагностические критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (табл. 49.2).

В табл. 49.3 представлены диагностические критерии функционального расстройства желчного пузыря

Кроме того, эксперты Римского III консенсуса предлагают следующие критерии диагноза функционального расстройства желчного пузыря:

- отсутствие желчных камней, билиарного сладжа или микролитиаза при УЗИ желчного пузыря;
- снижение фракции выброса желчного пузыря менее 40 % при использовании постоянной внутривенной инфузии октапептида холецистокинина в течение 30-минутного периода;
- положительный терапевтический ответ с отсутствием рецидива в течение более чем 12 месяцев после холецистэктомии.

Следует отметить, что при отсутствии холецистокинина можно воспользоваться сорбитом (20 г на 100 мл воды) в качестве желчегонного завтрака.

Необходимо также произвести эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки для исключения патологии этих органов.

Для исключения микролитиаза целесообразно произвести микроскопическое исследование

Таблица 49.2. Диагностические критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (Римский III консенсус) (Цит.: С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик, 2006)

Диагностические критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди

Должны включать эпизоды болей, локализованных в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота и все из нижеследующего:

1. Эпизоды длительностью 30 минут и более
2. Рецидивирующие симптомы с различными интервалами (не ежедневно)
3. Боль достигает постоянного уровня
4. Боль умеренная или сильная, достаточная для нарушения повседневной активности или приводящая в отделение неотложной помощи
5. Боль не уменьшается после стула
6. Боль не уменьшается после перемены положения тела
7. Боль не уменьшается после приема антацидов
8. Исключены различные структурные заболевания, которые могли бы объяснить симптомы

Дополнительные критерии

Боли могут сочетаться с 1 или более из следующих симптомов:

1. Боли ассоциированы с тошнотой или рвотой
2. Боли иррадиируют в спину и/или правую подлопаточную область
3. Боли заставляют просыпаться ночью

Таблица 49.3. Диагностические критерии функционального расстройства желчного пузыря (Римский III консенсус) (Цит.: С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик, 2006)

Диагностические критерии функционального расстройства желчного пузыря

Должны включать все из следующего:

1. Критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (см. табл. 49.2)
2. Наличие желчного пузыря
3. Нормальные показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

желчи, полученной при аспирации из двенадцатиперстной кишки в процессе эндоскопии после стимуляции холецистокинином.

При отсутствии холецистокинина можно получить пузырную желчь при обычном фракционном дуоденальном зондировании. Выявление в желчи кристаллов холестерина и/или гранул кальция билирубината свидетельствует о наличии микролитиаза.

Дисфункция сфинктера Одди — термин, используемый для обозначения расстройств моторики сфинктера Одди, ассоциированных с болью, повышением уровня печеночных или панкреатических ферментов, дилатацией общего желчного протока или эпизодами панкреатита.

Наиболее часто дисфункция сфинктера Одди обнаруживается у больных после операции холецистэктомии, хотя, разумеется, бывает и у больных с интактным желчным пузырем или с воспаленным желчным пузырем.

Сфинктер Одди располагается в стратегически важной зоне — в дуоденальном соединении желчного и панкреатического протоков, что может обусловить появление кратковременных, преходящих билиарных и панкреатических нарушений. В связи с этим эксперты Римского III консенсуса (2006) выделяют 2 вида дисфункции сфинктера Одди:

- функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди;
- функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Мы полагаем, что более правильным было бы сохранить терминологию Римского II консенсуса: дисфункция сфинктера Одди билиарного типа и дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа.

В табл. 49.4 приведены диагностические критерии функционального билиарного расстройства сфинктера Одди.

Для достоверной диагностики билиарного расстройства сфинктера Одди рекомендуется выполнять следующие инструментальные методы исследования:

- ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей, характерно расширение холедоха (общего желчного протока); в норме ширина холедоха в голодном состоянии 6 мм и меньше; расширение диаметра холедоха до 8 мм и больше свидетельствует о сопротивлении оттоку желчи на уровне сфинктера Одди; обычно вследствие его спазма;
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРПХГ) обычно совмещается с диагностической манометрией сфинктера Одди. Принято считать, что расширение холедоха при ЭРПХГ более 12 мм, замедление выведения контраста > 45 мин и базальное давление сфинктера Одди больше 40 мм рт. ст. подтверждают дисфункцию сфинктера Одди.

Различают 3 типа билиарного расстройства сфинктера Одди.

Для 1 типа билиарного расстройства сфинктера Одди характерны:

- билиарный тип болей;
- повышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина или щелочной фосфатазы в сыворотке крови < 2 раз по сравнению с нормой, зарегистрированное в 2 и больше случаях;
- расширение диаметра холедоха > 8 мм по данным УЗИ у 65–95 % больных;
- высокое давление сфинктера Одди.

Для 2 типа билиарного расстройства сфинктера Одди характерны:

- билиарная боль + 1 из перечисленных лабораторных и визуальных отклонений;
- высокое давление сфинктера Одди у 50–63 % больных.

Для 3 типа билиарного расстройства сфинктера Одди характерны:

- билиарная боль;
- отсутствие лабораторных и визуальных отклонений;

Таблица 49.4. Диагностические критерии билиарного расстройства сфинктера Одди (Римский III консенсус)

Диагностические критерии билиарного расстройства сфинктера Одди
Должны включать оба из следующих:
1. Критерии функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (см. табл. 49.2)
2. Нормальный уровень амилазы/липазы
Дополнительные критерии
Подъем трансаминаз сыворотки крови, щелочной фосфатазы или конъюгированного билирубина, по времени связанный по крайней мере с 2 эпизодами болей

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- высокое давление сфинктера Одди у 12–59 % больных.

Диагностические критерии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди приведены в табл. 49.5.

Следует отметить, что в клинической картине функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди (имеется в виду наиболее очевидная клиническая форма) наблюдается симптоматика классического панкреатита с эпигастральными болями, которые часто иррадиируют в спину и сопровождаются повышением сывороточной амилазы или липазы. Если пациент не злоупотребляет алкоголем, не обнаруживаются камни в выводном протоке поджелудочной железы, то в этой ситуации наиболее часто выставляется диагноз идиопатического рецидивирующего панкреатита. Развитие эпизодов панкреатита при функциональном панкреатическом расстройстве обусловлено высоким давлением в области сфинктера Одди и нарушением оттока панкреатического секрета.

В Римском III консенсусе (2006), по сути, под термином «функциональное расстройство сфинктера Одди» понимается его спазм и ничего не говорится о возможной его гипотонии. Между тем, как указывает О. Н. Минушкин (2003), «для абсолютного большинства больных, перенесших холецистэктомию, характерна недостаточность сфинктера Одди с непрерывным истечением желчи».

Для диагностики функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди применяются те же методики, что и для билиарной его дисфункции; показана манометрия билиарного и панкреатического протоков. Диагностическое значение имеет также расширение панкреатического протока более 5 мм.

Лечение функциональных расстройств желчного пузыря

Следует отметить, что основной целью лечения дисфункции желчного пузыря является нормализация тонуса, моторной функции желчного пузыря и, следовательно, его опорожнения. Все лечебные мероприятия должны осуществляться с учетом типа дискинезии желчного пузыря. К сожалению, это важное в практическом отношении положение не учитывается в Римском III консенсусе. В этом международном документе лечение функционального расстройства желчного пузыря (первичного), согласно предлагаемому алгоритму, сводится к холецистэктомии. Беспрекословно с этим согласиться невозможно. В сознании практического врача вряд ли сформируется представление о необходимости удаления морфологически интактного желчного пузыря у всех больных с его дисфункцией. Кроме того, как известно, у многих больных после удаления желчного пузыря формируется постхолецистэктомический синдром (см. далее).

В табл. 49.6 представлены дифференциально-диагностические признаки гипер- и гипотонической дискинезии (дисфункции) желчного пузыря.

В табл. 49.6 приведены лишь наиболее доступные методы дифференциальной диагностики типов дискинезии желчного пузыря.

Лечебная программа

Лечебная программа при дискинезии желчного пузыря включает следующие направления:

1. Лечебный режим.
2. Лечение основного заболевания.
3. Лечебное питание.
4. Лекарственная терапия:
 - препараты, влияющие на гладкую мускулатуру желчного пузыря;
 - желчегонные средства;
 - препараты урсодезоксихолевой кислоты.
5. Фитотерапия.
6. Физиотерапевтическое лечение.
7. Санаторно-курортное лечение.

Еще раз следует подчеркнуть, что лечебные мероприятия осуществляются обязательно с учетом типа дискинезии.

Лечебный режим

Рационально организованный режим имеет большое значение в лечении больного с дискинези-

Таблица 49.5. Диагностические критерии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди (Римский III консенсус)

Диагностические критерии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди
Должны включать оба нижеследующих:
1. Критерии функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (см. табл. 49.2)
2. Повышенная амилаза/липаза

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 49.6. Дифференциально-диагностические признаки гипер- и гипотонической дискинезии желчного пузыря

Признаки	Гипертоническая дискинезия	Гипотоническая дискинезия
Субъективные проявления	Боли в правом подреберье острые, коликообразные, кратковременные (иногда длительные), повторяются несколько раз в сутки, купируются спазмолитиками, применением тепла	Боли в правом подреберье тупые, ноющие, постоянные, иррадиируют в область эпигастрия, пупка, могут продолжаться несколько дней, купируются после еды или приема желчегонных. Чувство тяжести в правом подреберье, постоянно горечь во рту, нередко тошнота, запоры
Физикальные данные	Во время болевого приступа болезненность при пальпации в проекции желчного пузыря, вне приступа боли нет. Печень не увеличена	Болезненность при пальпации в проекции желчного пузыря умеренная, печень не увеличена
Признаки дисфункции вегетативной нервной системы	Признаки ваготонии: наклонность к брадикардии, спастические запоры, гипертоническая дискинезия желудка, кишечника, пищевода, синдром ранней реполяризации на ЭКГ	Признаки гиперсимпатикотонии: наклонность к тахикардии, гипотонические и гипосекреторные расстройства желудка, кишечника
Данные холецистографии и ультразвукового исследования желчного пузыря	Интенсивная тень желчного пузыря овальной или сферической формы, уменьшение размеров пузыря, ускоренное его опорожнение после желчегонного завтрака или внутривенного введения холецистокинина	Увеличение объема желчного пузыря, нередко его опущение, удлинение и расширяющаяся книзу форма, замедленное опорожнение после желчегонного завтрака или внутривенного введения холецистокинина
Фракционное дуоденальное зондирование	Удлинение времени второй и третьей фазы, укорочение времени выделения пузырной желчи, количество пузырной желчи уменьшено. Иногда самопроизвольное выделение желчи до введения раздражителя	Ослабление пузырного рефлекса, иногда пузырь сокращается лишь после повторного введения или увеличения дозы раздражителя. Укорочение времени второй фазы, увеличение количества пузырной желчи до 200 мл (норма 30–50 мл). Опорожнение пузыря удлинено, вязкость и плотность желчи могут быть увеличены

ей желчного пузыря. Как при гипо-, так и при гипертонической дискинезии (функциональном расстройстве) желчного пузыря следует избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций и депрессивных состояний, необходимо рекомендовать активный образ жизни (особенно это важно при гипотонической дискинезии). Целесообразны занятия утренней гимнастикой, причем при гипотонической дискинезии желчного пузыря можно включать упражнения для брюшного пресса, при любом типе дискинезии очень полезно плавание. Больному необходимо освоить самомассаж живота, но следует помнить, что при гипертонической дискинезии желчного пузыря надо ограничиться лишь легкими поглаживающими движениями, при гипотонической дискинезии массаж области живота можно проводить более энергично. При гипотонической дискинезии необходимо в течение дня устраивать физкультурные паузы.

Больной должен прекратить курение и отказаться от приема алкоголя. При гипотонической дискинезии желчного пузыря на фоне вышеизложенного режима можно применять адаптогены — настойку женьшеня или экстракт элеутерококка по 30 капель 3 раза в день, или пантокрин в этой же дозе. При гипертонической дискинезии желчного пузыря некоторым больным помогает лечение транквилизаторами, седативными средствами. Большое значение имеет рациональная психотерапия и аутотренинг.

Лечение основного заболевания

Как было указано выше, вторичные дисфункциональные расстройства желчного пузыря воз-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

никают при ряде заболеваний эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, воспалительных заболеваниях желчевыводящей системы и др. Важно подчеркнуть, что хронический холецистит практически всегда протекает с тем или другим типом моторной дисфункции желчного пузыря. Лечение основного заболевания, разумеется, может привести к значительному уменьшению симптоматики дисфункции желчного пузыря, а в ряде случаев даже к полной нормализации его моторной функции.

Лечебное питание

Рекомендуется обычно питание, соответствующее столу № 5. Общими принципами питания, которые должны соблюдаться при любом типе функциональных расстройств желчного пузыря, являются 5–6-разовое питание с приемом небольших количеств пищи, что способствует регулярному опорожнению желчного пузыря, а также исключение из рациона алкоголя, газированной воды, копченых, жирных, жареных блюд, острых приправ, так как все эти вещества могут вызывать спазм сфинктера Одди и, естественно, усугубить течение дисфункциональных расстройств желчного пузыря. Следует помнить, что обильное количество пищи нарушает ритм желчеотделения и вызывает спазм желчных путей. Наряду с общими принципами лечебного питания существуют особенности диеты при различных типах моторной дисфункции желчного пузыря.

При гиперкинетическом типе дисфункции желчного пузыря необходимо резко ограничить, а при выраженной клинике даже исключить продукты, стимулирующие сокращение желчного пузыря: животные жиры, растительные масла, крепкие наваристые мясные, рыбные, грибные бульоны, яйца. Количество жира в суточном рационе должно быть снижено до 30–40 г в сутки, жиры должны быть представлены только растительными жирами или небольшим количеством сливочного масла (из животных жиров сливочное масло является наиболее легко перевариваемым и всасывающимся).

При гипокинетическом типе дисфункции желчного пузыря особенно важен частый прием пищи в небольших количествах (пища — лучшее желчегонное средство). Последний прием пищи (например, 1 стакан фруктового, овощного сока) полезно сделать непосредственно перед сном для устранения застоя желчи. Следует рекомендовать диету с содержанием жира от 80 до 100 г в сутки (при нормальной массе тела), причем это должен быть жир преимущественно в виде растительного масла. Его можно назначать как желчегонное средство по 1 чайной ложке 2–3 раза в день за 30 минут до еды в течение 2–3 недель.

При гипотонической дисфункции желчного пузыря можно включать в рацион некрепкие мясные и рыбные бульоны, уху, небольшие количества сливок, сметаны, яйца всмятку. Все эти продукты способствуют опорожнению желчного пузыря. Целесообразно употреблять в пищу хлеб с отрубями, добавлять распаренные отруби в кефир, кашу. Использование пищевых пшеничных или ржаных отрубей оказывает положительное влияние на функцию кишечника (устраняются запоры), моторику билиарного тракта. При гипотонической дисфункции желчного пузыря рекомендуется употребление овощей, фруктов, ягод (морковь, кабачки, томаты, цветная капуста, груши, дыни, курага, апельсины, арбуз, виноград, клубника, протертые яблоки, чернослив и др.), овощных салатов, заправленных растительным маслом, что способствует также нормализации стула. Устранение запоров способствует нормализации тонуса желчевыводящих путей, внутрибрюшного давления, пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку. Большую положительную роль играет нормализация массы тела при гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

Лекарственная терапия

Препараты, влияющие на гладкую мускулатуру желчного пузыря

Препараты, влияющие на гладкую мускулатуру желчного пузыря и желчевыводящих путей, можно разделить на следующие группы:

- холинолитики;
- миотропные спазмолитики (папаверин, но-шпа, мебеверин-дюспаталин, пинаверия бромид — дицетел, отилония бромид — спазмомен, одестон);
- прокинетики.

Применение холинолитиков

Холинолитики блокируют М-холинорецепторы, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов с окончаний постганглионарных холинергических волокон на клетки иннервируемых эффекторных органов, в том числе на гладкую мускулатуру желчного пузыря и желчевыводящих путей, что вызывает их расслабление. Под влиянием холинолитиков снижа-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ется также в определенной степени внутриклеточная концентрация ионов кальция, что способствует расслаблению гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, в том числе желчного пузыря.

Холеспазмолитики-холинолитики применяют при гипертоническом типе функциональных расстройств желчного пузыря.

К холинолитикам относятся следующие препараты:

- *атропина сульфат* 0,1 % раствор внутрь по 5—10 капель 3 раза в день;
- *метацин* в таблетках по 0,002 г, по 1 таблетке 2—3 раза в день;
- *беллалгин* — комплексный препарат, содержащий в 1 таблетке анальгина 0,25 г; анестезина 0,25 г; экстракта белладонны 0,015 г; натрия бикарбоната 0,1 г — принимают по $^1/_2$—1 таблетке 3 раза в день;
- *бесалол* (экстракт белладонны 0,01 г; фенилсалицилат 0,3 г) по 1 таблетке 3 раза в день; беллалгин и бесалол содержат экстракт белладонны, который обладает холинолитическим действием;
- *платифиллин* по 1 таблетке 0,005 г 3 раза в день до еды, при выраженных коликообразных болях вводится подкожно 1 мл 0,2 % раствора 1—2 раза в сутки;
- *бускопан* в драже по 10 мг по 1 драже 3 раза в день, при выраженных болях можно вводить внутримышечно по 1 мл 2 % раствора 1—2 раза в день.

Следует отметить, что при применении холинолитиков, особенно частом, могут быть выраженные побочные эффекты (сухость во рту, нарушения зрения, затрудненное мочеиспускание и др.). Все это, а также наличие других препаратов, снимающих гипертонус желчного пузыря, привело к значительному ограничению применения холинолитиков при дискинезии желчного пузыря.

Применение миотропных спазмолитиков

Миотропные спазмолитики представлены различными препаратами.

При *гипертонической дискинезии* желчного пузыря и выраженных болях спастического характера можно применить *неспецифические миотропные спазмолитики*, снимающие спазмы не только органов брюшной полости (в том числе, желчного пузыря), но и различных других органов. К этим препаратам относятся:

- *но-шпа* — применяется внутрь в таблетках по 0,04 г по 1 таблетке 3 раза в день, при выраженных спастических болях можно вводить внутримышечно по 2 мл 2 % раствора;
- *дротаверин* — аналогичен но-шпа — в таблетках по 40 мг 2—3 раза в день;
- *папаверина гидрохлорид* в таблетках по 40 мг по 1 таблетке 2—3 раза в день, при интенсивных болях по 2 мл 2 % раствора подкожно или внутримышечно.

Механизм действия но-шпа и папаверина изложен в главе «Лечение синдрома раздраженного кишечника».

Значительно больший интерес представляют *специфические миотропные спазмолитики,* действующие на уровне органов брюшной полости, в том числе желчного пузыря и желчевыводящих путей (мебеверин-дюспаталин, пинаверия бромид — дицетел, отилония бромид — спазмомен и одестон).

Мебеверин (дюспаталин) — выпускается в таблетках по 135 мг (применяется 3 раза в сутки) и в капсулах ретард по 200 мг (применяется 2 раза в день). Препарат является миотропным спазмолитиком, оказывающим спазмолитическое влияние прежде всего на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (преимущественно толстого кишечника), но в определенной мере также и на мускулатуру желчного пузыря (спазмы желчного пузыря снимаются). Механизм действия мебеверина (дюспаталина) изложен в главе «Лечение синдрома раздраженного кишечника».

Пинаверия бромид (дицетел) — обладает выраженным спазмолитическим действием по отношению к органам брюшной полости, но преимущественно оказывает спазмолитическое влияние на гладкую мускулатуру кишечника и желчевыводящих путей, блокируя кальциевые каналы в гладкомышечных клетках этих органов. Одновременно пинаверия бромид оказывает М-холинолитическое действие и снижает в определенной мере секрецию соляной кислоты (этот эффект выражен нерезко). Пинаверия бромид (дицетел) выпускается в таблетках по 50 мг и принимается по 1 таблетке 3 раза в день во время еды (при интенсивных болях возможно увеличение дозы до 4—6 таблеток в день).

Отилония бромид (спазмомен) — выпускается в таблетках по 40 мг. Применяется преимущественно при спазмах толстого кишечника, но снимает также и спазмы желчного пузыря, применяется внутрь по 1 таблетке 3 раза в день.

Следует отметить, что миотропные спазмолитики но-шпа, дротаверин, мебеверин (дюспаталин), пинаверия бромид (дицетел), отилония бромид (спазмомен) — применяются при гипертоническом типе дисфункции желчного пузыря.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Особое место в лечении дисфункциональных расстройств желчного пузыря и желчевыводящих путей занимает *одестон*.

Одестон (гимекромон) — миотропный спазмолитик (7-гидрокси-4-метилкумарин) — фенольное производное кумарина, является синтетическим аналогом умбеллиферона, обнаруженного в плодах аниса и фенхеля. Обладает следующими механизмами действия:

- оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктеры Одди и Люткенса, что обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей и своевременное, беспрепятственное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку;
- обеспечивает физиологическое сокращение желчного пузыря, не повышает давление в желчных путях, не провоцирует «желчную колику»;
- облегчает приток желчи в двенадцатиперстную кишку и тем самым усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи, в связи с этим можно считать, что одестон усиливает образование желчи;
- улучшает процессы пищеварения в связи с ликвидацией билиарной недостаточности, активирует перистальтику кишечника, что приводит к устранению запора.

Одестон не оказывает влияния на другие гладкие мышцы, в частности на гладкую мускулатуру сердечно-сосудистой системы и кишечника, а также не влияет на секрецию пищеварительных желез и процессы всасывания.

Исходя из вышеизложенных особенностей механизма действия одестона, можно сформулировать следующие *показания* для его назначения:

- гипертоническая дискинезия желчного пузыря;
- гипотоническая дискинезия желчного пузыря, сочетающаяся с повышенным тонусом сфинктерной системы внепеченочных желчных путей;
- дисфункция сфинктера Одди билиарного и панкреатического типа;
- хронический холецистит, в том числе неосложненный калькулезный;
- нарушения процессов пищеварения в кишечнике, вызванные дефицитом поступающей в него желчи.

Одестон выпускается в таблетках по 200 мг, применяется внутрь по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день за 30 минут до еды до улучшения состояния, затем можно снизить дозу до 1 таблетки 3 раза в день, курс лечения в среднем составляет 3–4 недели.

Переносимость одестона хорошая. Следует помнить, что при одновременном приеме одестона и метоклопрамида наблюдается взаимное ослабление действия.

Применение прокинетиков

Подробно о прокинетиках см. в главе «Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Здесь лишь отметим, что прокинетики обладают способностью повышать сократительную функцию желчного пузыря и поэтому применяются при гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

Наиболее часто применяется прокинетик *домперидон* (мотилиум, мотилак) — производное бензамида, блокирует периферические и центральные D_2-дофаминовые рецепторы, оказывает прокинетическое и противорвотное действие. Так как препарат увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода и ускоряет опорожнение желудка, то он прежде всего применяется при гастроэзофагеальном рефлюксе и атонии желудка. Вместе с тем он может оказаться эффективным при гипотонической дискинезии желчного пузыря, тем более, что она нередко сочетается с гипокинезией желудка. К тому же домперидон обладает противорвотным действием, устраняет икоту.

Домперидон (мотилиум) выпускается в таблетках по 10 мг и применяется внутрь за 15–30 минут по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2–3 недель.

Реже применяется *метоклопрамид* (церукал), механизм его действия сходен с механизмом действия домперидона, применяется по тем же показаниям, но влияние на моторную функцию желчного пузыря выражено слабее. Метоклопрамид применяется внутрь по 10 мг 2–3 раза в день до еды в течение 2–3 недель.

Оба препарата (домперидон и метоклопрамид) могут оказывать побочные действия: головокружение, сухость во рту, иногда запоры, сонливость, редко- экстрапирамидные симптомы, гипопролактинемия.

Желчегонные средства

Желчегонные средства подробно изложены в главе «Лечение хронического холецистита». Применение желчегонных средств является важным

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

разделом лечения дисфункциональных расстройств желчного пузыря, однако применять их надо обязательно с учетом типа моторной дисфункции.

Применение желчегонных средств при гипермоторной дискинезии желчного пузыря

При гипермоторной (гипертонической) дискинезии желчного пузыря следует соблюдать большую осторожность в применении желчегонных препаратов. Не стоит назначать холецистокинетики (они могут значительно усилить болевые ощущения, так как усиливают тонус желчного пузыря). Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев (2001) рекомендуют также ограничить лекарственные препараты, обладающие холеретическим и гидрохолеретическим эффектами (желчные кислоты, в том числе в ферментных препаратах, синтетические желчегонные средства и др.).

При гипертонической дискинезии желчного пузыря можно применять препараты *гепабене* и *гепатофальк-планта*. 1 капсула *гепабене* содержит 250 мг экстракта фумарии (дымянки аптечной) и 70—100 мг экстракта расторопши пятнистой (алкалоид силимарин). Подробно о гепабене см. в главе «Лечение хронического холецистита». Здесь лишь отметим, что препарат не только нормализует холесекреторную функцию гепатоцита, но одновременно снимает спазм сфинктера Одди, улучшает отток желчи из желчного пузыря.

Гепабене назначается по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение 3—4 недель.

Гепатофальк-планта содержит экстракты расторопши пятнистой (алкалоиды силимарин, силибинин), куркумы и чистотела. Подробно препарат описан в главе «Лечение хронического холецистита».

Гепатофальк-планта обладает гепатопротекторным, спазмолитическим эффектами, принимается по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3—4 недель. Однако препарат может проявить холецистокинетический эффект, что может усилить боли в области правого подреберья, в этом случае препарат следует отменить.

Применение желчегонных препаратов при гипотонической дискинезии желчного пузыря

При гипотонической дискинезии желчного пузыря желчегонные средства применяются широко. Можно рекомендовать следующие группы желчегонных средств:

а) холеретики
- препараты, содержащие желчь или желчные кислоты (хологон, дехолин, аллохол, холензим, холецин, фестал, панзинорм-форте, лиобил);
- синтетические холеретики (никодин, оксафенамид, циквалон);
- препараты растительного происхождения (фламин, холосас, холагол, холафлукс, экстракт кукурузных рылец, канафлон, курепар, экстракт листьев артишока и др.);
- гидрохолеретики;

б) холецистокинетики (магния сульфат, сорбит, оливковое масло, ксилит и др.).

Механизм действия, формы выпуска и методика применения всех названных желчегонных средств подробно изложены в главе «Лечение хронического холецистита».

Могут быть эффективны так называемые *«слепые» дуоденальные зондирования*. Они выполняются следующим образом.

Утром натощак больной выпивает 20 мл 33 % раствора магния сульфата, подогретого до 40°С (вместо магния сульфата можно использовать 1—2 яичных желтка, теплое оливковое или подсолнечное масло в количестве 2—3 столовых ложки, 10 % раствор сорбита в количестве 50—75 мл). Затем больной укладывается на правый бок на валик с теплой грелкой и лежит около 1,0—1,5 часов. «Слепые» дуоденальные зондирования выполняются 2—3 раза в неделю в течение 1 месяца и способствуют уменьшению гипотонии желчного пузыря.

Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты

Эксперты Римского III консенсуса предполагают, что в лечении дисфункциональных расстройств желчного пузыря, возможно, будет использоваться урсодезоксихолевая кислота. Они указывают, что она не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках желчного пузыря, но также нормализует эффекты окислительного стресса. Эти обстоятельства, вероятно, позволят применять урсодезоксихолевую кислоту в лечении дисфункций желчного пузыря.

Фитотерапия

В лечении функциональных расстройств желчного пузыря широко применяются лекарственные растения, обладающие успокаивающим, желчегонным и спазмолитическим эффектом. Выбор лекарственных растений производится с учетом типа функционального расстройства желчного пузыря.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

При *гипертоническом типе* дисфункционального расстройства желчного пузыря применяются следующие лекарственные растения: арника (настойка цветков); валериана (корневище и корни); девясил (корневище с корнями); трава зверобоя; трава мелиссы лекарственной; листья мяты перечной; цветки календулы; трава сушеницы болотной; цветы бессмертника; цветы холототысячника; трава душицы; фенхель; чистотел.

При *гипотонической дискинезии* желчного пузыря могут быть рекомендованы следующие лекарственные растения: аир, вахта трехлистная, одуванчик лекарственный; экстракт кукурузных рылец; шиповник (плоды); барбарис (настойка листьев); листья брусники; трава горца птичьего; плоды тмина; трава тимьяна обыкновенного и др.

Лекарственные растения применяются обычно в виде настоев. Следует отметить, что нередко одни и те же лекарственные растения могут быть эффективны при разных типах дисфункциональных расстройств желчного пузыря.

Физиотерапия

Физиотерапевтическое лечение является важным разделом в лечебной программе дискинезий желчевыводящих путей.

При гипертоническом (гиперкинетическом) типе дисфункции желчного пузыря полезны следующие физиопроцедуры:

- электрофорез с новокаином на область правого подреберья;
- индуктотермия на область желчного пузыря (улучшает микроциркуляцию, уменьшает спастические явления);
- СВЧ-терапия на область желчного пузыря (обладает болеутоляющим действием, уменьшает или полностью снимает спазмы желчевыводящих путей, оказывает противовоспалительное действие);
- аппликации парафина или озокерита (вызывают спазмолитический эффект);
- общие хвойные или валериановые ванны (оказывают спазмолитический и успокаивающий эффект).

При гипотонической дискинезии желчного пузыря целесообразны физиопроцедуры, тонизирующие желчный пузырь и способствующие его опорожнению:

- диадинамические токи Бернара на область желчного пузыря;
- фарадизация области желчного пузыря;
- души (дождевой, веерный, циркулярный);
- синусоидальные модулированные токи на область желчного пузыря.

Подробно физиолечение изложено в главе «Лечение хронического холецистита» — с учетом типа дискинезии желчного пузыря (больным с дискинезией желчного пузыря назначаются, по сути, те же процедуры, что при хроническом холецистите).

Санаторно-курортное лечение

При дисфункциональных расстройствах желчного пузыря санаторно-курортное лечение является целесообразным и может проводиться в любом санатории гастроэнтерологического профиля, в том числе на курортах, указанных в главе «Лечение хронического некалькулезного холецистита». Основными лечебными факторами являются лечебное питание, физиотерапевтическое лечение, целебные климатические факторы.

Заканчивая обсуждение лечения функционального расстройства желчного пузыря, следует отметить, что в Римском III консенсусе рассматривается лишь один метод лечения — удаление желчного пузыря, а исчезновение болей после холецистэктомии — как подтверждение диагноза.

Лечение дисфункциональных расстройств сфинктера Одди

Основной целью лечения дисфункциональных расстройств сфинктера Одди является восстановление нормального поступления желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку (Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев, 2001).

Лечебная программа

Основными лечебными мероприятиями являются:

1. Рациональный лечебный режим.
2. Рациональное лечебное питание.
3. Лечение лекарственными препаратами, влияющими на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей.
4. Лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты.
5. Нормализация состава кишечной микрофлоры.
6. Лечение ферментными препаратами при развитии относительной ферментной недостаточности.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

7. Оперативное восстановление проходимости сфинктера Одди.

Рациональный лечебный режим

Режим при дисфункциональных расстройствах сфинктера Одди, в основном, соответствует режиму при дисфункции желчного пузыря. Больному также необходимо избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций, нормализовать сон, противопоказаны тяжелые физические нагрузки. Желательно не употреблять алкогольные напитки, прекратить курение. При наличии в клинической картине признаков выраженной вегетососудистой дистонии, эмоциональной лабильности целесообразно назначение транквилизаторов, седативных средств. Необходимо нормализовать массу тела (у лиц с ожирением увеличено внутрибрюшное давление, что затрудняет отток желчи).

Рациональное лечебное питание

Питание пациента осуществляется в пределах стола № 5 (см. главу «Лечение хронического холецистита» и главу «Лечение хронического гепатита»). Необходимо соблюдать 4–6-кратный прием пищи, ограничивать прием продуктов, содержащих холестерин и жиры, избегать употребления жареных блюд. В пищевой рацион необходимо добавлять пищевые волокна в виде запаренных отрубей, пшеничных или ржаных (добавлять в каши, кефир и другие блюда), а также овощей и фруктов. Следует отметить, что овощи и фрукты лучше использовать в запеченном или отварном виде. Полезны овощные или фруктовые соки в разбавленном виде. Дисфункциональное расстройство сфинктера Одди (чаще всего спазм) обычно сочетается с функциональным расстройством желчного пузыря. Поэтому при наличии гипотонической дискинезии желчного пузыря следует соблюдать осторожность с выбором продуктов и блюд, обладающих холецистокинетическим эффектом (повышающих сократительную функцию желчного пузыря), например, ухи, бульонов, растительных масел (они могут усилить спазм сфинктера Одди).

Лечение лекарственными препаратами, влияющими на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей

Классификация препаратов приведена выше. Как указывалось ранее, при дисфункциональных расстройствах сфинктера Одди чаще всего наблюдается его спазм. В связи с этим возникает необходимость применения препаратов, снимающих спазм гладкой мускулатуры сфинктера Одди.

В настоящее время общепринято считать, что препаратом выбора является *одестон* (гимекромон), который является селективным спазмолитиком для сфинктера Одди, обеспечивает гармоничное опорожнение внепеченочных и внутрипеченочных желчных путей, одновременно расслабляет сфинктеры Люткенса и Одди, обеспечивает сокращение желчного пузыря без «желчной» колики. Одестон назначается по 200–400 мг 3 раза в день за 30 минут до еды, продолжительность лечения 2–3 недели.

Для снятия спазма сфинктера Одди могут быть использованы и другие спазмолитические препараты, описанные выше, в первую очередь спазмолитики, селективно действующие на уровне органов брюшной полости: *дюспаталин* (мебеверин) в таблетках по 135 мг 3 раза в день или в капсулах ретард по 200 мг 2 раза в день; *дицетел* (пинаверия бромид) в таблетках по 50 мг 3 раза в день; возможно применение неселективных миолитиков: *папаверина* 0,04 г 3 раза в день, *но-шпа* 0,04 г 3 раза в день; реже применяются холинолитики (*платифиллин* 0,005 г 3 раза в день; *метацин* 0,002 г 3 раза в день и др.).

Эксперты Римского III консенсуса указывают на положительные результаты лечения дисфункциональных расстройств сфинктера Одди *нифедипином* (препарат применялся 12–16 недель), но подчеркивают необходимость дальнейшего изучения этого метода лечения.

Лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты

Урсосан и *урсофальк* в суточной дозе 10–15 мг/кг способствуют нормализации тонуса сфинктера Одди. Лечение длится 2–3 месяца, затем курс можно повторить.

Нормализация состава кишечной микрофлоры

По мнению Э. П. Яковенко и П. Я. Григорьева (2001), у значительной части больных с холецистэктомией в анамнезе и имеющих дискинезию сфинктера Одди, наблюдается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, что способствует появлению избыточного количества жидкости и газа в просвете двенадцатиперстной

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

кишки в результате бродильно-гнилостных процессов. В итоге значительно повышается давление в двенадцатиперстной кишке, что нарушает отток желчи в двенадцатиперстную кишку. Учитывая вышеизложенное, целесообразно обследовать больных на наличие дисбактериоза кишечника и провести его лечение. Подробно лечение дисбактериоза описано в соответствующей главе руководства. Здесь лишь отметим, что Э. П. Яковенко и П. Я. Григорьев (2001) рекомендуют вначале провести 1–2 семидневных курса антибактериальной терапии со сменой препарата в очередном курсовом лечении. Можно проводить деконтаминацию тонкой кишки *эрсефурилом* 0,2 г 4 раза в день, *ципрофлоксацином* 0,25 мг 2 раза в день, *интетриксом* 1 капсула 4 раза в сутки и другими антибактериальными средствами.

После окончания антибактериальной терапии назначаются пробиотики (препараты, содержащие штаммы нормальной кишечной флоры) и пребиотики (препараты, способствующие ее росту). В качестве пребиотиков можно использовать *хилак-форте* 60 капель 3 раза в день в течение 1 недели, затем по 30 капель 3 раза в день в течение 2 недель. В качестве пробиотика чаще рекомендуется *бифиформ* в капсулах, содержащий энтерококки, бифидум-бактерии и питательную среду, способствующую росту этих бактерий в кишечнике. Бифиформ назначается внутрь по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2–3 недель.

Лечение ферментными препаратами при развитии относительной ферментной недостаточности

При дисфункциональных расстройствах сфинктера Одди может наблюдаться нарушение пищеварения в тонкой кишке в связи с нарушением поступления в двенадцатиперстную кишку ферментов поджелудочной железы и желчи. В связи в этим оправдано применение препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы (подробно о ферментных препаратах см. в главе «Лечение хронического панкреатита»). Здесь же отметим, например, *креон 10000*, который следует принимать во время еды по 1–2 капсулы 3 раза в день (в 1 капсуле содержится 8000 МЕ амилазы, 10 000 МЕ липазы, 600 МЕ протеазы) или *панцитрат* по 1 таблетке 3 раза в день во время еды (в таблетке содержится амилазы 9 000 МЕ, липазы 10 000 МЕ, протеазы 500 МЕ). Можно принимать *мезим-форте* по 2 таблетки 3 раза в день во время еды (1 таблетка содержит амилазы 4 200 МЕ, липазы 3 500 МЕ, протеазы 250 МЕ). Допускается и даже может быть целесообразен прием препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы и желчь (*холензим, фестал, энзистал*) по 1 таблетке 3 раза в день во время еды.

Лечение ферментными препаратами проводится в течение 2–4 недель, при необходимости — дольше.

Следует отметить, что лечение одестоном может уменьшить явления ферментной недостаточности в связи со значительным улучшением под его влиянием поступления в двенадцатиперстную кишку желчи и панкреатического сока.

Особенности фармакотерапии различных вариантов функционального расстройства сфинктера Одди

Особенности лечения билиарного расстройства сфинктера Одди

При билиарном расстройстве сфинктера Одди в связи с нарушением оттока желчи наблюдается транзиторная обструкция билиарного тракта, синдром холестаза разной степени выраженности (об этом свидетельствует повышение в крови уровня щелочной фосфатазы) и синдром цитолиза гепатоцитов (об этом свидетельствует повышение уровня аланиновой аминотрансферазы). В связи с этим в комплексную терапию полезно включать гепатопротекторы (легалон, катерген, гепабене и др. — см. раздел «Лечение хронического гепатита»), при рецидивирующих эпизодах холестаза — адеметионин (гептрал).

Особенности лечения панкреатического расстройства сфинктера Одди

При панкреатическом расстройстве сфинктера Одди нарушается отток панкреатического сока, могут возникать рецидивы панкреатита. Таким больным в комплексную терапию целесообразно включать препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы. Эти препараты, с одной стороны, обладают способностью купировать боль в проекции поджелудочной железы (по механизму обратной связи), с другой стороны, могут выступать в качестве средства заместительной терапии.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Оперативное восстановление проходимости сфинктера Одди

Эксперты Римского III консенсуса дифференцированно подходят к хирургическому лечению дисфункционального расстройства сфинктера Одди в зависимости от типа и выраженности дисфункции.

Хирургическое лечение при билиарном расстройстве сфинктера Одди

В Римском III консенсусе указано, что «пациенты, имеющие билиарную дисфункцию сфинктера Одди типа I, могут подвергаться эндоскопической сфинктеротомии без манометрии сфинктера Одди». Таким образом, билиарную дисфункцию сфинктера Одди типа I можно считать абсолютным показанием к сфинктеротомии. При билиарной дисфункции типа II эксперты предлагают предварительно провести лечение антагонистом кальция нифедипином.

При отсутствии эффекта консервативной терапии больным со II и III типами билиарной дисфункции и при базальном давлении сфинктера Одди больше 40 мм рт. ст. (это объективный признак дисфункции сфинктера Одди) необходимо проводить эндоскопическую сфинктеротомию.

Хирургическое лечение при панкреатическом расстройстве сфинктера Одди

Эксперты Римского III консенсуса занимают радикальную позицию в лечении панкреатического расстройства сфинктера Одди. Они рекомендуют эндоскопическое расширение панкреатического сфинктера тем пациентам, у которых при эндоскопической манометрии базальное давление сфинктера Одди > 40 мм рт. ст. После эндоскопической дилатации панкреатического протока производится его стентирование. Однако в настоящее время не доказано, что стентирование панкреатического протока имеет долгосрочный положительный результат.

Консервативное лечение панкреатического расстройства сфинктера Одди в Римском III консенсусе практически не рассматривается. Однако все-таки можно допустить, что часть больных может лечиться консервативно, но развитие панкреатита, особенно рецидивирующего, конечно, диктует необходимость стентирования панкреатического протока.

Лечение постхолецистэктомического синдрома

Постхолецистэктомический синдром — это дисфункциональное расстройство сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, характеризующееся нарушением его сократительной способности, что препятствует нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий. Такое определение постхолецистэктомического синдрома можно дать в соответствии с Римским III консенсусом. Таким образом, вместо термина «постхолецистэктомический синдром» необходимо пользоваться термином «функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктомии».

Как указывают Э. П. Яковенко и П. Я. Григорьев (2001), клинические проявления у больных с удаленным желчным пузырем обусловлены:

а) изменениями химического состава желчи — удаление желчного пузыря не избавляет пациента от имеющихся у него обменных нарушений, в том числе печеночно-клеточной дисхолии; у большинства больных после холецистэктомии желчь остается литогенной с низким холатохолестериновым коэффициентом;
б) нарушением пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку — выпадение физиологической функции желчного пузыря, т. е. отсутствие концентрации желчи в желчном пузыре в межпищеварительном периоде обусловливает хаотичное ее поступление в двенадцатиперстную кишку и способствует нарушению пищеварения в ней, всасывания жира, снижению бактерицидности дуоденального содержимого;
в) дискинезией сфинктера Одди и нарушениями оттока желчи по общему желчному протоку или с нарушениями оттока панкреатического секрета по панкреатическому протоку, или и то и другое вместе;
г) развитием избыточного бактериального роста в кишечнике.

Функциональное расстройство сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, следует тщательно дифференцировать с органическими препятствиями для оттока желчи (например, рецидивирующий холедохолитиаз,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

стриктуры желчных протоков, избыточная культя пузырного протока, стеноз или опухоль большого дуоденального сосочка).

Следует также отметить, что у больных, перенесших холецистэктомию, могут обостриться заболевания органов пищеварения, которыми они страдали до операции (хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гепатит и др.), что необходимо учитывать при лечении.

Лечение функционального расстройства сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, проводится так же, как это было описано выше, с учетом типа дисфункции сфинктера Одди (панкреатическое или билиарное расстройство). Необходимо подчеркнуть важность применения *одестона*, а также лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Целесообразно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

50 Лечение ферментопатических гипербилирубинемий

Ферментопатические или семейные негемолитические гипербилирубинемии (пигментные гепатозы) — группа заболеваний, связанных с генетически обусловленными дефектами ферментов печени, участвующих в конъюгации, транспортировке и экскреции билирубина.

Как правило, эти заболевания протекают доброкачественно (за исключением синдрома Криглера-Найяра), без грубых морфологических изменений в печени и без проявлений гемолиза и явного холестаза, но с перемежающейся или постоянной желтухой различной степени выраженности.

Классификация семейных негемолитических гипербилирубинемий

1. Гипербилирубинемии за счет увеличения содержания в крови неконъюгированного билирубина:
 - 1.1. Болезнь Жильбера
 - 1.2. Синдром Криглера-Найяра (I и II типы)
 - 1.3. Синдром Люси-Дрискола.
2. Гипербилирубинемии за счет конъюгированного билирубина:
 - 2.1. Синдром Дабина-Джонсона
 - 2.2. Синдром Ротора.

Болезнь Жильбера

Болезнь Жильбера — наследственнное заболевание, передадщееся по аутосомно-доминантному пути, характеризующееся следующими двумя основными генетическими дефектами:

- неполноценностью и недостаточностью фермента микросом глюкуронилтрансферазы, при помощи которого осуществляется конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой;
- нарушением транспортной функции белков (глутатионтрансферазы и др.), доставляющих неконъюгированный билирубин к микросомам гепатоцитов.

Течение заболевания благоприятное. Больных может беспокоить слабость, могут быть боли или чувство тяжести в правом подреберье, желтушность склер, неинтенсивное желтушное окрашивание кожи (появление и усиление желтухи провоцируется психоэмоциональными стрессовыми ситуациями, интенсивной физической нагрузкой, приемом алкоголя). Печень и селезенка у большинства больных не увеличены. Небольшое увеличение печени может быть у $^1/_4$ больных, незначительное увеличение селезенки — у 5–10 % больных.

Как правило, синдром цитолиза гепатоцитов не характерен, уровень аминотрансфераз в сыворотке крови обычно нормальный (небольшое преходящее увеличение возможно в период обострения заболевания).

Основной признак болезни — неконъюгированная гипербилирубинемия. Чаще уровень общего билирубина сыворотки крови колеблется в пределах 25,6–60 мкмоль/л с отчетливым преобладанием неконъюгированного билирубина (содержание конъюгированного билирубина очень низкое или он не определяется вообще). Значительно реже наблюдается повышение уровня общего билирубина в крови до 120,0–137,0 мкмоль/л (это бывает обычно после перенесенных инфекционно-воспалительных процессов, операций, травм, алкогольных эксцессов). При гипербилирубинемии выше 137,0 мкмоль/л следует предполагать II тип синдрома Криглера-Найяра.

Следует помнить, что возможно сочетание болезни Жильбера и хронического вирусного гепатита или алкогольного стеатогепатита (обычно при таких сочетаниях имеются повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз и небольшое увеличение конъюгированного билирубина до 8,0–10,0 мкмоль/л).

Иногда болезнь Жильбера выявляется впервые после перенесенного острого вирусного гепатита — постгепатитный вариант Калька.

Для подтверждения диагноза болезни Жильбера рекомендуется проведение следующих проб:

- проба с ограничением энергетической ценности пищи: определяют содержание билирубина в сыворотке крови утром натощак, затем больной в течение 2 суток получает суточный рацион, содержащий всего лишь 400 ккал, после чего утром натощак снова проверяют содержание билирубина в крови; его повы-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

шение на 50 % и более по сравнению с исходным подтверждает диагноз болезни Жильбера;

- тест с никотиновой кислотой: после предварительного определения содержания в сыворотке крови билирубина больному вводят внутривенно 5 мл 1 % раствора никотиновой кислоты и через 5 часов снова исследуют уровень билирубина в сыворотке крови; повышение билирубина на 25 % и более по сравнению с исходным подтверждает диагноз болезни Жильбера.

Лечение болезни Жильбера

Этиологического лечения заболевания не существует. Больные должны избегать тяжелых физических нагрузок, психоэмоциональных стрессовых ситуаций; не рекомендуется употребление алкоголя и гепатотропных лекарственных средств (в частности, циметидина, психотропных препаратов, фурадонина, тетрациклина и др.). При болезни Жильбера нарушается метаболизм аспирина, парацетамола, варфарина, поэтому их нельзя назначать этим пациентам. Многолетние наблюдения за больными болезнью Жильбера доказали ее благоприятный прогноз, она не имеет наклонности к прогрессированию (напротив, к 50 годам уровень билирубина в крови может нормализоваться у отдельных больных) и не влияет на продолжительность жизни. Учитывая эти обстоятельства, большинство гепатологов лечения болезни Жильбера лекарственными средствами не проводят (за исключением сочетания болезни Жильбера с хроническим вирусным гепатитом или алкогольным поражением печени, в этой ситуации лечение проводится так, как это описано в соответствующих главах руководства).

Имеются препараты, индуцирующие ферменты, осуществляющие конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой. К этим препаратам относятся *фенобарбитал* и *зиксорин*. Назначаются они лишь при эпизодах повышения уровня билирубина сыворотки крови > 50,0–60,0 мкмоль/л в дозах 0,05 г — 0,1 г 3 раза в день (дозы одинаковы для фенобарбитала и зиксорина) в течение 5–7 дней. Лечение этими препаратами приводит к снижению и даже нормализации уровня билирубина в крови. В остальных случаях лечение этими препаратами не проводится.

Синдром Криглера-Найяра

Синдром Криглера-Найяра — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся неконъюгированной гипербилирубинемией вследствие дефицита глюкуронилтрансферазы и отличающееся значительно более тяжелым течением по сравнению с болезнью Жильбера.

Синдром Криглера-Найяра является генетически гетерогенным, различают две формы этого синдрома.

I форма синдрома Криглера-Найяра

I форма синдрома Криглера-Найяра имеет следующие характерные особенности:

- аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания;
- интенсивная желтуха сразу после рождения с появлением признаков тяжелого поражения ЦНС уже в первые 2 недели жизни (ядерная желтуха, поражение центральных серых ядер головного мозга);
- резко выраженная гипербилирубинемия (уровень билирубина в сыворотке крови достигает величин 324–530 мкмоль/л) за счет неконъюгированного билирубина;
- резкое уменьшение (вплоть до полного исчезновения) билирубина в желчи;
- сохранение желтухи на протяжении всей жизни;
- доминирование энцефалопатии в клинической картине заболевания (мышечная гипертония, нистагм, тонические и клонические судороги, опистотонус, атетоз);
- отсутствие билирубин-снижающего эффекта фенобарбитала;
- наступление летального исхода в течение первых 18 месяцев жизни; если больные выживают, то далее они резко отстают в психическом и физическом развитии.

II форма синдрома Криглера-Найяра

II форма синдрома Криглера-Найяра имеет следующие характерные особенности:

- аутосомно-доминантный тип наследования заболевания;
- менее выраженная интенсивность желтухи;
- повышение содержания билирубина в крови обычно до 140–378 мкмоль/л;
- наличие билирубина в желчи;
- отсутствие или слабая выраженность ядерных поражений головного мозга;
- сохранение билирубин-снижающего эффекта фенобарбитала;
- значительно большая продолжительность жизни больных.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение синдрома Криглера-Найяра

Лечение I формы синдрома Криглера-Найяра разработано плохо и эффективность его невелика. Как было указано выше, фенобарбитал и зиксарин при I форме синдрома Криглера-Найяра неэффективны. Основными принципами лечения I формы синдрома Криглера-Найяра являются:

- дезинтоксикационная терапия; применение растворов альбумина;
- обменное переливание крови;
- светолечение (лампы синего или дневного света помещают на расстоянии 40–45 см над ребенком и облучают его ежедневно в течение нескольких часов);
- пересадка печени — единственный метод, спасающий жизнь.

Лечение II формы синдрома Криглера-Найяра заключается в следующем:

- применение фенобарбитала или зиксорина у новорожденных в суточной дозе 0,005 г/кг в течение 2–4 недель или дольше, взрослым больным лечение этими препаратами назначается в периоде обострения заболевания (усиления желтухи) в суточной дозе 50–180 мг в течение 2–4 недель или дольше;
- светолечение (см. выше);
- дезинтоксикационная терапия в периоде обострения.

Синдром Люси-Дрискола

Синдром Люси-Дрискола — синдром неконъюгированной гипербилирубинемии, развивается у детей, вскармливаемых молоком матери. Происхождение синдрома Люси-Дрискола обусловлено тем, что содержащийся в материнском молоке 3-α-прегнандиол блокирует фермент глюкуронилтрансферазу, вследствие чего конъюгирования билирубина не происходит.

В крови младенцев содержание билирубина при продолжающемся кормлении грудным молоком может достигать величины 340–350 мкмоль/л.

Лечение заключается в прекращении кормления ребенка грудным молоком, после чего желтуха исчезает в течение нескольких дней.

Синдром Дабина-Джонсона

Синдром Дабина-Джонсона — негемолитическая гипербилирубинемия за счет только конъюгированного или преимущественно конъюгированного билирубина. Установлено, что это редкое генетическое заболевание обусловлено дефицитом транспортного белка MRP2, который в норме осуществляет транспорт билирубина в желчный капилляр. Транспорт желчных кислот не нарушен.

Характерные особенности синдрома Дабина-Джонсона:

- аутосомно-доминантный тип наследования;
- преобладание среди заболевших лиц мужского пола;
- выявление заболевания преимущественно в молодом возрасте, в отдельных случаях с рождения;
- наличие желтухи, утомляемости, плохого аппетита, болей в правом подреберье;
- нормальные размеры печени или незначительное ее увеличение;
- гипербилирубинемия (обычно в пределах 60,0–140,0 мкмоль/л) или только за счет конъюгированного, или преимущественно за счет конъюгированного билирубина;
- повышение содержания в крови уровня щелочной фосфатазы;
- зелено-серый или коричневатый цвет печени (выявляется при лапароскопии) и обнаружение в пунктатах печени перибилиарно расположенного темного пигмента;
- нормальные уровни аминотрансфераз в сыворотке крови;
- повышение концентрации бромсульфалеина в крови через 2 часа после начала бромсульфалеиновой пробы в связи с нарушением экскреции бромсульфалеина гепатоцитами в желчные канальцы;
- удовлетворительное состояние больных без лечения.

Лечение синдрома Дабина-Джонсона не разработано.

Синдром Ротора

Синдром Ротора — негемолитическая гипербилирубинемия за счет только конъюгированного или преимущественно конъюгированного билирубина. Патогенез и клинические проявления синдрома Ротора аналогичны синдрому Дабина-Джонсона, однако генетический дефект экскреции билирубина в желчные капилляры значительно менее выражен. Это объясняет значительно меньшую выраженность клинических проявлений при синдроме Ротора по сравнению с синдромом Дабина-Джонсона. Кроме того, при синдроме Ротора в пунктатах печени не выявляется накопления пигмента.

Прогноз при синдроме Ротора удовлетворительный. Лечение не разработано.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

51 Лечение желчнокаменной болезни

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — обменное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся образованием желчных камней в печеночных желчных протоках (внутрипеченочный холелитиаз), в общем желчном протоке (холедохолитиаз) или в желчном пузыре (холецистолитиаз) (П. Я. Григорьев, 1993).

В образовании желчных камней принимают участие 3 основных фактора: нарушение обмена холестерина с перенасыщением желчи холестерином, инфицирование желчи, застой желчи.

Классификация

На III съезде гастроэнтерологов России рекомендована *классификация желчнокаменной болезни*, предложенная А. А. Ильченко в 2002 г., в которой выделены 4 стадии.

I — стадия начальная или предкаменная

А) густая, неоднородная желчь;

Б) формирование билиарного сладжа

- с наличием микролитов,
- с наличием замазкообразной желчи,
- сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

II — стадия сформировавшихся желчных камней

А) по локализации:

- в желчном пузыре,
- в общем желчном протоке,
- в печеночных протоках;

Б) по количеству конкрементов:

- одиночные,
- множественные;

В) по составу:

- холестериновые,
- пигментные,
- смешанные;

Г) по клиническому течению:

- латентное течение,
- с наличием клинических симптомов,
- болевая форма с типичными желчными коликами,
- под маской других заболеваний.

III — стадия хронического рецидивирующего калькулезного холецистита.

IV — стадия осложнений.

Лечение в I стадии ЖКБ (начальной, предкаменной)

Начальная (предкаменная) стадия ЖКБ в настоящее время выявляется, прежде всего, с помощью УЗИ по макроскопическим изменениям желчи. Изменения структуры желчи, по данным УЗИ желчного пузыря, могут быть представлены в виде густой неоднородной желчи или в виде нескольких вариантов *билиарного сладжа.*

Выделяют 3 основных варианта билиарного сладжа.

1. Микролитиаз — взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустических теней (эти тени при наличии сформировавшегося камня выявляются после изменения положения тела больного).
2. Замазкообразная желчь — эхонеоднородная желчь с наличием в ней сгустков разной плотности, смещаемых, не дающих акустической тени.
3. Сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

В I стадии ЖКБ при исследовании порции В желчи, полученной при дуоденальном зондировании, выявляются признаки литогенности желчи: она перенасыщена холестерином, в ней снижено содержание лецитина, фосфолипидов, желчных кислот, обнаруживаются холестериновые «хлопья», кристаллы и их преципитаты («песок»), нарушены мицеллярные свойства желчи.

В I стадии ЖКБ нет клинических и рентгенологических симптомов, указывающих на наличие камней в желчевыводящей системе.

Лечебно-профилактические мероприятия в первой стадии ЖКБ

1. Активный образ жизни, занятия физкультурой, активный отдых, туризм. Эти мероприятия способствуют оттоку желчи, ликвидируют ее застой, уменьшают гиперхолестеринемию.
2. Нормализация массы тела, это уменьшает гиперсекрецию холестерина в организме.
3. Коррекция эндокринных нарушений, таких как гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение обмена эстрогенов при различных гинекологических заболеваниях. Известно, что

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

эстрогены повышают активность фермента 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА-редуктазы, который усиливает не только синтез холестерина, но также его эстерификацию и экскрецию в желчь. Уменьшение доли свободного холестерина в желчи приводит к снижению синтезирующихся из него желчных кислот, преимущественно хенодезоксихолевой. В связи с этим падает коллоидная стабильность желчи, что способствует образованию холестериновых камней. Эти механизмы объясняют более значительную частоту ЖКБ у женщин по сравнению с мужчинами.

4. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний желчевыводящих путей с помощью антибактериальной терапии, так как инфекция играет определенную роль в камнеобразовании. Бактерии способны переводить билирубин глюкуронид, растворимый в воде, в нерастворимый неконъюгированный билирубин, который выпадает в осадок и соединяется с ионом кальция. Таким образом, инфекция способствует образованию пигментных камней, состоящих из кальция билирубината.
5. Лечение цирроза печени и гемолитической анемии. При этих заболеваниях повышается продукция неконъюгированного билирубина с увеличением его содержания в желчи.
6. Лечебное питание в пределах стола № 5 с исключением алиментарных излишеств, жирной, высококалорийной, богатой холестерином пищи, особенно при наследственной предрасположенности к ЖКБ. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), небольшими порциями, что способствует уменьшению застоя желчи в желчном пузыре.

На фоне диеты № 5 рекомендуется употребление до еды 100–150 г сырых овощей и фруктов (морковь, кислая капуста, сельдерей, несладкие и некислые сорта фруктов) 3–4 раза в день.

Диета должна быть обогащена пищевой клетчаткой с добавлением пшеничных отрубей (по 15 г 2–3 раза в день), которые употребляются по методике, описанной в гл. «Лечение хронического некалькулезного холецистита», что уменьшает литогенность желчи и нормализует работу кишечника. Целесообразно ограничить употребление легко всасывающихся углеводов.

7. Адекватное лечение заболеваний кишечника — дисбактериоза, энтерита, колита, так как при этих заболеваниях возможна потеря желчных кислот с калом.
8. Уменьшение гиперхолестеринемии (см. гл. «Лечение атеросклероза»). С этой целью применяют *статины*.
9. Стимуляция синтеза и секреции желчных кислот. С этой целью Х. Х. Мансуров (1985) рекомендовал лечение фенобарбиталом и зиксорином. Эти препараты индуцируют оксидазную систему и ускоряют инактивацию ряда ксенобиотиков, лекарств и эндогенных соединений (билирубина и др.).

Фенобарбитал — назначают в дозе 0,2 г в сутки (по 0,05 г утром и в обед, 0,1 г вечером), *зиксорин* по 0,1 г 3 раза в день в таблетках. Курс лечения этими препаратами — от 3–4 до 6–7 недель. После курса лечения у больных снижается уровень общего билирубина, холестерина, увеличивается концентрация желчных кислот в желчи и повышается холатохолестериновый коэффициент. В настоящее время эта методика применяется редко.

10. Для устранения физико-химических сдвигов в составе желчи и для профилактики образования камней Х. Х. Мансуров (1983) рекомендует *лиобил* по 0,4–0,6 г 3 раза в день после еды в течение 3–4 недель. Этот препарат снижает концентрацию холестерина в желчи, увеличивает содержание желчных кислот, фосфолипидов, повышает холатохолестериновый коэффициент (т. е. уменьшает литогенность желчи).
11. Лечение препаратами урсодезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислоты.

В настоящее время лечение *препаратами урсодезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислоты* является наиболее эффективным на предкаменной (физико-химической) стадии желчнокаменной болезни.

А. А. Ильченко (2004) рекомендует назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты (*урсосан, урсофалк*) при билиарном сладже в стандартной суточной дозе 10 мг/кг массы тела однократно на ночь, при этом длительность приема зависит от формы билиарного сладжа. Если билиарный сладж представлен взвесью гиперэхогенных частиц при УЗИ желчного пузыря, требуется прием урсодезоксихолевой кислоты не менее 1 месяца. При других формах билиарного сладжа лечение продолжается не менее 3 месяцев.

У больных с низким холато-холестериновым коэффициентом необходимо проводить комбинированную терапию, то есть к лечению урсодезоксихолевой кислотой добавить хенодезоксихолевую кислоту (хенофалк, хенохол), заменив ею 1/3 суточной дозы, что более значительно уменьшает индекс насыщения желчи холестерином.

2 Зак. 3001

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

И. В. Маев (2006) рекомендует принимать перед сном 1–2 капсулы хенодезоксихолевой кислоты (хенофалка) и 1–2 капсулы урсодезоксихолевой кислоты (урсофалка) в течение 6 месяцев.

По данным А. А. Ильченко (2004), эффективность лечения билиарного сладжа урсодезоксихолевой кислотой достигает 73,3 %.

12. Лечение гепабене.

Состав *гепабене* и механизм действия описан в главе «Лечение хронического некалькулезного холецистита».

А. А. Ильченко (2004) рекомендует прием *гепабене* в физико-химической (доклинической) стадии желчно-каменной болезни по 1 капсуле 3 раза в день, при выраженных болях добавить еще 1 капсулу на ночь. Курс лечения 1–2 мес. Контрольное УЗИ желчного пузыря после лечения гепабене выявило положительный эффект в 70 % случаев у больных с билиарным сладжем в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков. У больных с билиарным сладжем в форме замазкообразной желчи положительного эффекта не наблюдалось.

13. Рациональная и своевременная коррекция нарушений моторной функции желчного пузыря (см. главу «Лечение дисфункциональных расстройств билиарного тракта»).
14. Прекращение курения и употребления алкоголя.
15. Активное лечение заболеваний, способствующих образованию камней в желчных путях (пигментный гепатоз, хронический гепатит, цирроз печени, ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперлипидемия, болезнь Крона, гемолитическая анемия, гинекологические болезни).

Лечение во второй стадии ЖКБ (стадия сформировавшихся желчных камней, латентное течение)

Бессимптомное камненосительство характеризуется теми же литогенными физико-химическими изменениями в желчи, что и в первой стадии, но, кроме того, образованием камней в желчевыводящих путях (чаще всего в желчном пузыре). При этом сформировавшиеся камни не проявляются клинически, а выявляются лишь рентгенологически или при ультразвуковом исследовании желчевыводящих путей.

Лечебное питание

Лечебное питание аналогично тому, которое рекомендовалось в первой стадии ЖКБ.

Нормализация массы тела, борьба с гиподинамией

Коррекция нарушений липидного обмена

Коррекция нарушений липидного обмена, разумеется, проводится с учетом противопоказаний к применению средств, подавляющих синтез β- и пре-β-литопротеинов (см. главу «Лечение атеросклероза»).

Устранение нарушений моторной функции желчевыводящих путей и дуоденостаза, коррекция нарушений пищеварения

См. соответствующие главы.

Медикаментозное (нехирургическое) растворение камней с помощью препаратов желчных кислот (литолитическая терапия)

С этой целью применяются *хенодезоксихолевая* и *урсодезоксихолевая* кислота.

Установлено, что медикаментозному растворению поддаются только холестериновые камни, составляющие 70 % всех камней желчного пузыря. Типы желчных камней при ЖКБ приведены в табл. 51.1.

Условия и показания для медикаментозного растворения камней

1. Должны иметь место чисто холестериновые камни. По данным УЗИ, холестериновые камни имеют гомогенную и низкоэхогенную структуру, дают мягкую акустическую тень позади (или она может отсутствовать). По данным холецистографии — это «плавающие» камни. Уточнить состав камней позволяет компьютерная томография. Для холестериновых камней характерен коэффициент ослабления ниже 70–100 ед. по Хаунсфилду. Некоторые авторы полагают, что

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 51.1. Типы желчных камней человека: частота и локализация (по Leuschner, 1987)

Тип	Состав	Частота	Локализация
Холестериновые камни	75 % холестерина, пигменты, известковые соли, муцины, белки	70–90 % всех камней желчного пузыря	Желчный пузырь и общий желчный проток: 15 %
Сложные камни	Тот же, что и выше, но со значительно меньшим содержанием холестерина	20 %, с возрастом — увеличение частоты	Та же, что и выше
Кальций-билирубинатовые камни (так называемые «коричневые пигментные камни»)	Менее 30 % холестерина, много билирубината кальция	60 % всех камней общего желчного протока после операции	Общий желчный проток; редко — желчный пузырь
«Черные пигментные камни»	Черный пигмент, муцины, белки	5–30 %	Желчный пузырь; редко — общий желчный проток

холестериновые камни должны быть рентгенонегативными.
2. Размер камней не должен превышать 10 мм в диаметре. Не рекомендуется проводить литолитическую терапию при диаметре камней свыше 10 мм.
3. Желчный пузырь должен полностью сохранять свою функцию.
4. Желчный пузырь должен быть наполнен камнями лишь примерно до половины.
5. Пузырный проток должен сохранять проходимость.
6. Общий желчный проток должен быть свободен от камней.
7. Необходимо избегать применения клофибрата, эстрогенов, антацидных средств и холестирамина.

Особенно хорошо поддаются растворению взвешенные холестериновые камни при наличии всех остальных вышеизложенных условий.

Срок обнаружения камней не должен превышать 2–3 года, так как при длительном существовании камней в них обнаруживается много минеральных солей, что затрудняет растворение камней.

Если камни локализуются в желчных протоках, то медикаментозное растворение их не производится.

Противопоказания для медикаментозного растворения желчных камней

1. Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков.
2. Камни диаметром более 10 мм.
3. Болезни печени.
4. Сахарный диабет.
5. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит.
6. Выраженные воспалительные заболевания толстого и тонкого кишечника.
7. Рентгенопозитивные камни с высоким содержанием кальция.
8. Нефункционирующий желчный пузырь.
9. Множественные камни, занимающие объем > 50 % желчного пузыря.

А. А. Ильченко (2004) указывает, что урсотерапия не противопоказана при лечении желчнокаменной болезни у беременных. Кроме того, А. А. Ильченко (2004) изучил влияние лечения урсодезоксихолевой кислотой на состояние гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с желчнокаменной болезнью и доказал отсутствие отрицательного влияния урсотерапии на течение язвенно-эрозивного процесса в гастродуоденальной зоне.

Механизм медикаментозного растворения желчных камней

Для медикаментозного растворения желчных камней применяются *хенодезоксихолевая кислота* (хенофалк) и *урсодезоксихолевая кислота* (урсофалк, урсосан).

Механизм действия этих препаратов следующий.

Транспорт нерастворимого в воде неэстерифицированного холестерина в желчи и удержание его в растворе осуществляются смешанными жировыми мицеллами. Эти мицеллы состоят из желчных кислот, конъюгированных с глицином или таурином (холевая, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты), и лецитина.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

При чрезмерном выделении холестерина печенью или при дефиците желчных кислот и/или лецитина возможности мицелл удерживать холестерин в растворе исчерпываются, и последний кристаллизуется. Эти кристаллы могут либо снова поступить в раствор, либо продолжать расти, пока в конечном счете не образуется желчный камень.

Принцип растворения желчных кислот хенофалком и урсофалком основывается на обратном процессе: введение этих препаратов внутрь вызывает угнетение всасывания холестерина в кишечнике, а также синтеза холестерина в печени (за счет угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) и, следовательно, уменьшение поступления холестерина в желчь. Это препятствует образованию новых камней. Кроме того, эти препараты образуют с холестерином жидкие кристаллы, что дополнительно способствует растворению желчных камней. В общем пуле желчных кислот при лечении этими препаратами превалирует хенодезоксихолевая кислота, что способствует растворению желчных камней (рис. 51.1).

Необходимо отметить, что есть определенные различия в механизме урсодезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот. Хенодезоксихолевая кислота более значимо, по сравнению с урсодезоксихолевой кислотой, ингибирует синтез холестерина в печени, замещает дефицит желчных кислот в желчи, образует мицеллы с холестерином камней. Урсодезоксихолевая кислота умеренно подавляет синтез холестерина в печени, уменьшает всасывание холестерина в кишечнике, образует жидкие кристаллы с холестерином камней, замедляет осаждение холестерина.

Методика лечения хенодезоксихолевой кислотой

Хенодезоксихолевая кислота выпускается в капсулах по 0.25 г. Лекарство применяется перед сном, так как установлено, что количество желчных кислот в желчи и повышение в ней холестерина происходит преимущественно ночью («холестериновые камни растут ночью»).

Доза препарата зависит от массы тела больного и составляет 12–15 мг/кг. Вся суточная доза принимается в 1 прием, но при наличии побочных эффектов делится на 2 приема.

Продолжительность лечения хенофалком зависит от величины камней, длительности их существования и составляет от 3 месяцев до 2–3 лет. Камни растворяются обычно через 12 и более месяцев лечения. Если через два года не обнаруживается никакого уменьшения или растворения желчных камней, то продолжать лечение в большинстве случаев бесполезно.

Необходимо особо следить за регулярным приемом хенофалка. Перерыв в лечении в 3–4 недели означает, что хенотерапия должна проводиться заново.

У больных с избыточной массой тела желчные камни растворяются хуже. Поэтому одновременно с хенотерапией должны проводиться мероприятия по снижению массы тела. Если эти мероприятия



Рис. 51.1. Действие урсодезоксихолевой кислоты.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

окажутся безуспешными, то суточную дозу хенофалка можно повысить на 1–2 капсулы.

По истечении первого месяца лечения, а затем регулярно через каждые 2–3 месяца рекомендуется определять уровень в крови трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина.

В ходе лечения хенофалком возможны побочные действия: диарея (для уменьшения ее необходимо уменьшить суточную дозу хенофалка или заменить его урсофалком), временное повышение в крови уровня трансаминаз. Как правило, в течение 2–3 недель у 50 % больных субъективные гастроинтестинальные симптомы (боли в эпигастрии, тошнота) исчезают.

Методика лечения урсодезоксихолевой кислотой

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан, урсофалк) выпускается в капсулах по 250 мг. Доза препарата зависит от массы тела и составляет 8–10 мг/кг, но в последние годы рекомендуют повысить дозу до 15 мг/кг/сут.

Так же как хенофалк, урсофалк следует принимать 1 раз в день перед сном в связи с тем, что степень насыщенности желчи холестерином выше ночью и, следовательно, холестериновые камни растут ночью. Одноразовый прием урсофалка перед сном эффективнее, чем 2–3-разовый прием в течение дня.

Побочные действия урсофалка менее выражены, а эффективность выше, чем хенофалка.

Продолжительность растворения холестериновых камней в зависимости от их величины и состава — от 6 месяцев до 2 лет. Если через 18 месяцев не отмечается уменьшение камней, дальнейшее лечение в большинстве случаев становится нецелесообразным.

В ходе лечения урсофалком проводится такой же контроль за функциональным состоянием печени, как при лечении хенофалком. В ходе хенотерапии проводятся контрольные рентгенологические и ультразвуковые исследования.

Пероральная обзорная и прицельная холецистография в положении больного стоя и лежа проводится через 6–10 месяцев от начала лечения (это позволяет уточнить, не появились ли плотные рентгенопозитивные камни). Для текущего контроля за динамикой камня, его растворением удобно и целесообразно проводить ультразвуковое исследование каждые 6 месяцев.

После успешного растворения камней урсофалком или хенофалком следует принимать эти препараты еще в течение 3 месяцев. В отдельных случаях после отмены лечения желчь снова становится литогенной. Поэтому в первые три года после растворения камней рекомендуется проводить ежегодные ультразвуковые исследования. При повторном образовании желчных камней показано проведение нового курса лечения. Для предупреждения повторного образования желчных камней рекомендуется придерживаться диеты с богатым содержанием растительных волокон (пшеничные отруби, овощи, фрукты).

А. С. Логинов отмечает, что полное растворение камней достигается примерно в 50 % случаев, в 30% — частичное. Согласно зарубежным данным, растворение камней происходит у 70 % больных.

Комбинированное лечение хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислотами

По данным May и соавт. (1993), Podda и соавт. (1989), комбинация хенофалка и урсофалка вызывает более выраженное уменьшение индекса насыщения билиарного холестерина, чем монотерапия, и более эффективна, чем лечение каким-либо одним препаратом (при правильном подборе больных камни растворяются в 60 и даже 70 % случаев), побочные явления почти не встречаются.

При комбинированной терапии каждый препарат дается в половинной дозе, выпускается также комплексный препарат *литофальк* — сочетание хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот.

Комбинация препаратов вызывает значительное снижение концентрации холестерина в желчи, однако хенофалк действует путем образования мицеллярного раствора, а урсофалк — путем дисперсии холестерина и образования жидких кристаллов.

Однако в 2001 г. были опубликованы данные многоцентровых исследований в Англии и Италии (Petroni и соавт., 2001), согласно которым комбинированная терапия не имеет превосходства по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой.

Таким образом, хенотерапия в настоящее время является хорошо разработанным и достаточно эффективным методом лечения ЖКБ во второй стадии, но основные ее недостатки — необходимость непрерывно и длительно принимать препараты и наступление рецидива холецистолитиаза после отмены препаратов. Естественно, что хенотерапия больных с холестериновыми желчными камнями показана, прежде всего, при по-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

вышенном риске операции, болезнях органов дыхания, лицам старческого возраста и при отсутствии выраженных симптомов холецистита.

Ударно-волновая холелитотрипсия

Ударно-волновая холелитотрипсия — лечение ЖКБ путем дробления крупных конкрементов на мелкие фрагменты с помощью ударных волн. Метод был впервые применен в 1986 г.

В аппаратах I поколения экстракорпоральные волны генерировались посредством подводного искрового разряда. С этой целью больные погружались в ванну с водой (в большинстве случаев под общим наркозом).

В аппаратах II поколения больной уже не должен погружаться в ванну с водой.

Аппараты для литотрипсии функционируют на основе следующих принципов:

1. *Подводный искровой разряд.* При этом вода, как среда, необходимая для проведения ударной волны, помещается внутри емкости, расположенной на одной из сторон аппарата и ограниченной эластичной мембраной, через которую энергия ударной волны передается дальше на тело больного.
2. *Электромагнитный метод генерации ударных волн.* В этом аппарате ударные волны генерируются электромагнитным методом, распространяются через закрытую емкость, заполненную водой, и затем с помощью акустической линзы фокусируются на желчных камнях.

При использовании подводного искрового разряда или электромагнитного метода генерации ударных волн в аппаратах II поколения обычно не требуется общего обезболивания, достаточно внутривенного введения седативного средства (10—15 мг диазепама) и аналгетика (100 мг трамадола или др.).

3. *Пьезоэлектрический метод генерации ударных волн.* Преимущество этого метода — безболезненное проведение энергии ударных волн в теле больного.

Для успешной литотрипсии необходимо соблюдать показания к этому методу и критерии отбора больных для литотрипсии.

Критерии отбора больных для лечения ЖКБ методом экстракорпоральной литотрипсии (по Staritz, Hagehtuiier, 1988)

1. Ограниченный объем камня:
 а) солитарный конкремент диаметром не более 3 см;
 б) множественные конкременты, но не более 3, диаметром меньше 1 см.
2. Холестериновые камни по составу (при холецистографии такие камни не должны давать тень).
3. Нормальная сократимость желчного пузыря после алиментарного раздражения (уменьшение поверхности желчного пузыря на 30—50 %)
4. Отсутствие рецидивирующей лихорадки, холестаза и желтухи в прошлом (это позволяет со значительной долей вероятности исключить преимущественно пигментные камни в желчном пузыре).

Соблюдение этих условий необходимо для успешного растворения фрагментов камней после их дробления.

Противопоказания для проведения ударно-волновой литотрипсии

- Более значительные размеры камней;
- кальцификация камней;
- нарушение функции желчного пузыря;
- нарушение свертывания крови.

В настоящее время считается, что должно проводиться *комбинированное лечение*: урсо- или хенотерапия и ударно-волновая литотрипсия.

За две недели до холелитотрипсии необходимо начать терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты и после сеансов литотрипсии продолжить прием до полного растворения фрагментов камней (результат лечения контролируется ультразвуковым исследованием). После проведения литотрипсии размеры фрагментов желчных камней не превышают 8 мм, поэтому есть очень хорошие предпосылки для последующего перорального литолиза. Рекомендуется лечение с применением урсофалка (8—10 мг/кг/сут), либо комбинаций хенофалка и урсофалка в суточной дозе 5—8 мг каждого компонента на 1 кг массы тела. Эта терапия проводится после литотрипсии в течение 6 месяцев.

Метод ударно-волновой литотрипсии весьма эффективен. Частичная или полная фрагментация камней достигается почти в 95 % случаев.

Контактное растворение желчных камней

Метод контактного растворения желчных камней заключается в том, что под рентгенологическим или ультразвуковым контролем непосредственно в желчный пузырь или в желчные

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

протоки вводится растворяющее камень вещество. Для растворения камней в желчном пузыре применяется *метилтерцбутилэфир*, а в желчных протоках — *пропионат эфир*. Растворению при использовании этого метода подвергаются только холестериновые камни независимо от их размера и количества.

Метод контактного растворения камней является альтернативным для пациентов с высоким операционным риском. По данным Hellstern и соавт. (1998), метод контактного растворения камней является эффективным, растворение камней наблюдается в 95,1 % случаев. Однако у 43 % пациентов после лизиса камней в пузыре остается сладж, рецидивы камней в течение 5-летнего срока наблюдались у 40 % больных с одиночными камнями и у 70 % больных — с множественными камнями. В связи с указанными обстоятельствами целесообразно после растворения камней принимать урсодезоксихолевую кислоту по 10 мг/кг в сутки в течение 3 месяцев (по некоторым данным в течение 6 месяцев), что позволит предупредить образование камней в дальнейшем.

При контактном растворении камней используют следующие доступы в зависимости от локализации камней:

- камни желчных протоков (особенно при внутрипеченочном расположении камней) — назобилиарный постоянный зонд после эндоскопической папиллотомии; при невозможности транспапиллярного доступа используется чрескожный доступ к желчным протокам;
- камни желчного пузыря — чрескожный чреспеченочный доступ к желчному пузырю.

А. А. Ильченко описывает контактное растворение камней в желчном пузыре таким образом:

Чрескожная чреспеченочная пункция желчного пузыря производится в положении больного на спине, используется местное или внутривенное обезболивание. После пункции желчного пузыря через пункционную иглу вводят специальный проводник, по нему в желчном пузыре устанавливают катетер диаметром 1,7 мм, по катетеру вводят растворитель камней метилтерцбутилэфир и затем его откачивают. Желчные камни растворяются за 4–16 часов, после чего катетер удаляют.

Возможны *побочные эффекты*: боль в области печени, тошнота, подтекание желчи, развитие эрозивного холецистита (вследствие повреждения слизистой оболочки желчного пузыря растворителем), который проходит самостоятельно в течение 7–14 дней.

Лечебно-профилактические мероприятия в третьей стадии ЖКБ — лечение хронического рецидивирующего холецистита

Клинические проявления зависят от расположения желчных камней, их размеров, состава и количества, активности воспаления, функционального состояния желчевыделительной системы, а также от поражения других органов пищеварения.

Купирование приступа

Купирование приступа желчной колики проводится так же, как при обострении некалькулезного холецистита (см. гл. «Лечение хронического некалькулезного холецистита»).

В момент выраженного обострения хронического калькулезного холецистита, в периоде приступа желчной колики больные должны госпитализироваться в хирургическое отделение, и тактика ведения больного определяется хирургом.

Таблица 51.2. Показания к контактному растворению желчных камней и условия для его проведения (по Leuschner, Hellstern, 1988)

Показания к метилтерцбутилэфиртерапии	Метилтерцбутилэфиртерапия не показана
1. Холестериновые камни желчного пузыря с выраженными симптомами заболевания	1. Пигментные, обызвествленные камни
2. Сохранение функции желчного пузыря	2. Острый или хронический холецистит
3. Проходимость пузырного и общего желчного протоков	3. Нарушение свертывания крови
4. Операбельность, согласие больного на операцию	4. Очень маленькое ложе желчного пузыря
	5. Аномалии развития желчного пузыря
	6. Отказ больного от операции

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Антибактериальная и дезинтоксикационная терапия

Антибактериальная и дезинтоксикационная терапия проводится так же, как при некалькулезном холецистите (см. гл. «Лечение хронического некалькулезного холецистита»).

Лечение билиарного панкреатита

см. главу «Лечение хронического панкреатита».

Оперативное лечение

Оперативное лечение ЖКБ в третьей стадии является научно обоснованным методом лечения (П. Я. Григорьев, 1993).

Я. С. Циммерман (1992) формулирует показания к хирургическому лечению следующим образом: «Оперативному лечению подлежат все больные калькулезным холециститом, за исключением тех, кому может быть сделана попытка медикаментозного растворения желчных камней».

Больные калькулезным холециститом в большинстве случаев должны подвергаться плановой операции (холецистэктомии), причем, чем раньше проведена операция (до первого приступа желчной колики или вскоре после него), тем лучше исход. Это связано с тем, что велик риск внезапного развития грозных осложнений (острый холецистит, острый панкреатит, холедохолитиаз с механической желтухой, эмпиема и перфорация желчного пузыря).

При длительном течении калькулезный холецистит осложняется хроническим панкреатитом, энтеритом с синдромом мальдигестии и мальабсорбции, дисбактериозом кишечника, холестатическим гепатитом, циррозом печени, возможен рак шейки желчного пузыря.

Несвоевременно проведенная холецистэктомия является, по мнению Я. С. Циммермана (1992), одной из главных причин постхолецистэктомического синдрома в связи с развитием задолго до операции осложнений со стороны кишечника, поджелудочной железы, печени, желудка.

В настоящее время существуют следующие *виды оперативного лечения* хронического рецидивирующего калькулезного холецистита:

- открытая холецистэктомия из верхнего срединного или правого косого лапаротомного доступа;
- лапароскопическая (видеолапароскопическая) холецистэктомия;
- холецистолитотомия (удаление камней из пузыря с оставлением желчного пузыря).

Общепринятыми *показаниями к хирургическому лечению* при хроническом рецидивирующем калькулезном холецистите являются:

- течение с частыми обострениями и приступами желчных колик, независимо от величины и количества камней;
- наличие крупных и мелких камней, занимающих более 1/3 объема желчного пузыря;
- хронический калькулезный холецистит, осложнившийся холангитом;
- сочетание холецистолитиаза с холедохолитиазом;
- осложнение холецистолитиаза синдромом Мирицци (вклинение камня в шейку желчного пузыря с развитием воспаления и сдавлением общего желчного протока с развитием механической желтухи — синдром Мирицци I типа; в последующем может сформироваться холецистохоледохиальный свищ — синдром Мирицци II типа);
- развитие водянки или эмпиемы желчного пузыря;
- хронический калькулезный холецистит, осложненный пенетрацией, перфорацией, свищами;
- развитие билиарного панкреатита;
- нарушение проходимости общего желчного протока;
- обострение в виде гнойного или гангренозного холецистита;
- снижение сократительной функции желчного пузыря (фракция выброса после желчегонного завтрака менее 30 %);
- отключенный желчный пузырь.

В настоящее время широкое распространение получила *лапароскопическая холецистэктомия*. Основными преимуществами лапароскопической холецистэктомии являются меньшая травматичность операции, более быстрое восстановление физической активности больного, более короткий послеоперационный период, лучший косметический результат. Однако существуют *противопоказания к лапароскопической холецистэктомии*:

- выраженные сердечно-легочные нарушения;
- некорригируемая или плохо корригируемая коагулопатия;
- диффузный перитонит;
- воспалительные изменения передней брюшной стенки;
- выраженный спаечный процесс в области ложа желчного пузыря;
- ожирение IV степени;
- поздние сроки беременности (2—3 триместр);
- неблагоприятная хирургическая анатомия желчного пузыря;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- механическая желтуха;
- острый панкреатит;
- перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости.

Холецистолитотомия

Показанием к холецистолитотомии является отказ больного от операции холецистэктомии или высокий операционный риск и в силу этого невозможность выполнения холецистэктомии. Обычно выполняется мини-лапаротомия, вскрывается желчный пузырь, удаляются камни, после чего желчный пузырь зашивают или дренируют. Однако рецидивы желчных камней могут наблюдаться у 50–60 % больных в связи с тем, что желчный пузырь сохраняется.

Если холецистэктомия необходима, но не может быть сразу выполнена в связи с тяжелым состоянием больного, производят операцию холецистотомии с целью быстрой декомпрессии желчного пузыря. После улучшения состояния пациента производят холецистэктомию.

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

52 Лечение хронического некалькулезного холецистита

Хронический некалькулезный холецистит — хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание желчного пузыря, сочетающееся с функциональными нарушениями (моторной функции желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей) и изменениями физико-химических свойств и биохимической структуры желчи (дисхолией).

Лечебная программа при хроническом некалькулезном холецистите

I. Лечебный режим.
II. Лечебное питание.
III. Купирование болевого синдрома в периоде обострения, нормализация моторной функции желчного пузыря.
IV. Антибактериальная терапия в периоде обострения.
V. Дезинтоксикационная терапия в периоде выраженного обострения.
VI. Рациональное применение желчегонных средств.
VII. Нормализация функций вегетативной нервной системы.
VIII. Иммуномодулирующая терапия и повышение общей реактивности организма.
IX. Физиотерапевтическое лечение.
X. Лечение минеральными водами.
XI. Лечение сопутствующей патологии органов пищеварения.
XII. Санаторно-курортное лечение.

Лечебный режим

В период клинически выраженного обострения хронического холецистита больных следует госпитализировать в специализированное гастроэнтерологическое или терапевтическое отделение. При сильном болевом синдроме (приступе желчной колики), особенно возникшем впервые или осложнившемся механической желтухой, а также при угрозе развития в период обострения деструктивного холецистита больных следует направлять в хирургическое отделение. При легком течении заболевания лечение можно проводить амбулаторно.

В периоде обострения больному рекомендуется постельный режим (не строгий) в течение 7—10 дней. Очень важно и состояние психоэмоционального комфорта, покоя, особенно при наличии сопутствующей гипертонической дискинезии желчевыводящих путей. При гипокинетической дискинезии длительный постельный режим не рекомендуется. После ликвидации боли и выраженных признаков обострения режим больного расширяется вплоть до общего режима.

Лечебное питание

При обострении хронического холецистита лечебное питание должно способствовать уменьшению воспалительных явлений в желчном пузыре, предупреждать застой желчи в желчевыводящих путях, обеспечивать профилактику образования желчных камней.

В фазе резкого обострения в первые 1—2 дня разрешается только питье теплой жидкости (некрепкий сладкий чай, соки из фруктов и ягод, разведенные водой, отвары шиповника, минеральная вода «Боржоми») небольшими порциями до 3—6 стаканов в день, несколько сухариков. Затем по мере улучшения состояния и уменьшения боли назначается в ограниченном количестве протертая пища: слизистые и протертые супы (овсяный, рисовый, манный), каши (манная, овсяная, гречневая, рисовая), кисели, желе, муссы. Далее включается нежирный творог, нежирная отварная рыба, протертое мясо, белые сухари. Пища принимается 5—6 раз в день.

Многие специалисты рекомендуют в периоде обострения хронического холецистита 1—2 разгрузочных дня, а больным с избыточной массой тела их следует назначать и в фазе ремиссии. Можно воспользоваться следующими *разгрузочными днями*:

- творожно-кефирный день (900 г нежирного кефира на 6 приемов, 300 г нежирного творога на 3 приема и 50—100 г сахара);
- рисово-компотный день (дается 1.5 л компота, приготовленного из свежих или сухих фруктов и распределенного на 6 приемов, и рисовая каша, сваренная на воде из 50 г риса, кашу делят на 2 приема);

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- арбузный или виноградный день (2 кг спелого арбуза или винограда распределяют на 6 приемов);
- фруктовый день (1.5–2 кг спелых яблок на 6 приемов, особенно при наклонности к гнилостным процессам в кишечнике).

После купирования обострения хронического холецистита назначается диета № 5, которая является основной при этом заболевании.

Эта диета содержит нормальное количество полноценных белков (90–100 г); жиров (80–100 г), причем около 50 % жиров составляют растительные масла; углеводов (400 г), энергетическая ценность рациона около 2500–2900 ккал, при избыточной массе тела — 1800 ккал.

Питание дробное (небольшими порциями) и частое (5–6 раз в сутки), что способствует лучшему оттоку желчи. Обильное количество пищи, принятое однократно, нарушает ритм отделения желчи, вызывает спазм желчных путей и боль.

Больным рекомендуются: супы молочные, фруктовые, овощные; нежирные сорта мяса (говядина, кролик, курица, индейка) и рыбы (треска, лещ, окунь, судак, хек) в отварном или паровом виде; докторская колбаса, нежирная ветчина, вымоченная сельдь; каши; пудинги, запеканки, сырники; отварная вермишель, лапша; различные овощи в сыром, отварном, запеченном виде; салаты из вареных и сырых овощей и фруктов. Яйца дают всмятку (одно в 1–2 дня), белковые омлеты 2–3 раза в неделю. Молоко можно давать в натуральном виде и в блюдах (при хорошей переносимости), рекомендуются кисломолочные продукты, свежий творог, ленивые вареники, суфле из творога, неострый сыр (российский, ярославский). В блюда можно добавлять зелень петрушки, укроп в небольшом количестве, немного сметаны, фруктовые и ягодные соусы. Разрешаются некрепкий кофе, чай, фруктовые, овощные, ягодные соки, отвар шиповника. Растительное и сливочное масло добавляют в готовые блюда.

При хронических холециститах очень полезны растительные жиры (масло подсолнечное, оливковое, кукурузное, соевое). Они богаты полиненасыщенными жирными кислотами, фосфолипидами, витамином Е. Полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, линолевая) входят в состав клеточных мембран, способствуют нормализации обмена холестерина, участвуют в синтезе простагландинов, которые разжижают желчь, повышают сократительную способность желчного пузыря. Растительные жиры особенно важны при желчезастойном синдроме, в этом случае их доля достигает 50 % общего количества жира в суточном рационе.

Достаточное количество белка в диете (мясо, рыба, творог) и растительных жиров повышает холатохолестериновый коэффициент желчи и уменьшает таким образом ее литогенность.

Одним из факторов коллоидных свойств желчи является ее pH. Холестерин находится в растворенном состоянии при нейтральной и щелочной реакции желчи. Сдвиг pH желчи в кислую сторону (pH < 6) содействует кристаллизации холестерина. Этому же способствуют мучные и крупяные блюда. Для изменения реакции желчи в щелочную сторону назначают молоко, молочнокислые продукты, творог, неострый сыр, овощи (кроме бобовых, тыквы), фрукты и ягоды (кроме брусники и красной смородины).

Установлено антилитогенное свойство диеты, богатой растительной клетчаткой овощей, фруктов (яблоки, морковь, арбуз, дыня, помидоры и др.). Целесообразно к пище добавлять пшеничные отруби — до 30 г в сутки. Отруби предварительно обдают кипятком, запаривают, затем жидкость сливают, разбухшие отруби добавляют в блюда по 1–1,5 столовые ложки 3 раза в день (например, в кефир, йогурт и др.). Курс лечения — 4–6 недель. Овощи, фрукты, отруби (т. е. растительная клетчатка) способствуют отхождению желчи, уменьшают содержание в ней холестерина, снижают вероятность образования камней.

При гипертонусе желчного пузыря и сфинктеров желчевыводящих путей для уменьшения тонуса гладкой мускулатуры назначается диета, богатая магнием (магний содержится в пшеничной и гречневой крупах, пшеничных отрубях, пшене, хлебе, овощах).

Больным хроническим холециститом не рекомендуются продукты, оказывающие раздражающее действие на печень: мясные бульоны, животные жиры (кроме сливочного масла), яичные желтки, острые приправы (уксус, перец, горчица, хрен), жареные и тушеные блюда, изделия из сдобного теста. Запрещаются алкогольные напитки и пиво.

Купирование болевого синдрома в периоде обострения, нормализация моторной функции желчного пузыря

При интенсивных болях в правом подреберье, мучительной тошноте и повторной рвоте, не

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

приносящей облегчения, назначают периферические М-холинолитики: 1 мл 0,1 % раствора *атропина сульфата* или *метацина*, 1 мл 0,2 % раствора *платифиллина гидротартрата* подкожно, 1 мл 2 % раствора бускопана внутримышечно или внутривенно, 1 мл 0,1 % раствора *хлорозила* подкожно или внутримышечно. Периферические М-холинолитики обладают высокой спазмолитической активностью, причем хлорозил в 2—3 раза эффективнее атропина и метацина. Кроме того, периферические М-холинолитики оказывают противорвотное действие, угнетают секрецию поджелудочной железы, кислото- и ферментообразование в желудке. Атропин вызывает ряд побочных действий: сухость во рту, расширение зрачков, диплопию, повышение внутриглазного давления, изредка — затруднение мочеиспускания, психические расстройства.

Метацин и хлорозил плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем их применение не сопровождается выраженными побочными реакциями, характерными для атропина.

После купирования интенсивных болей препараты этой группы могут быть назначены внутрь: метацин в дозе 0,004—0,006 г, платифиллин — по 0,005 г, бускопан по 0,01 г, хлорозил по 0,002—0,004 г 2—3 раза в день.

Противопоказаниями к назначению периферических М-холинолитиков являются: глаукома, аденома предстательной железы.

При наличии противопоказаний и плохой переносимости периферических М-холинолитиков можно рекомендовать селективный М-холинолитик *гастроцепин*, который не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически лишен побочных действий. Гастроцепин применяется внутрь или внутримышечно по 50 мг 2—3 раза в день.

Для купирования боли применяются также миотропные спазмолитики: 2 мл 2 % раствора *папаверина гидрохлорида*, 2 мл 2 % раствора *но-шпы* подкожно или внутримышечно 2—3 раза в день, 2 мл 0,25 % раствора *феникаберана* внутримышечно (обладает также умеренным седативным действием). Миоспазмолитики не влияют на секреторную функцию поджелудочной железы и желудка, поэтому их можно сочетать с М-холинолитиками для усиления эффекта обезболивания.

Указанные препараты (папаверин, но-шпа, феникаберан) являются неселективными миотропными спазмолитиками. Механизм их действия связан с угнетением активности фосфодиэстеразы, что ведет к уменьшению разрушения циклического АМФ, накоплению его в гладкомышечных клетках с последующим уменьшением в них концентрации ионов кальция, это в свою очередь нарушает соединение актина и миозина, и тонус гладкой мускулатуры снижается. Неселективные спазмолитики снимают спазм и расслабляют гладкую мускулатуру не только желудочно-кишечного тракта, они обладают универсальным влиянием на гладкую мускулатуру всего организма.

В последние годы в клинической практике получил широкое распространение миотропный спазмолитик *мебеверин* (дюспаталин), влияющий только на гладкую мускулатуру органов желудочно-кишечного тракта. Мебеверин проявляет следующие положительные свойства:

- оказывает расслабляющее действие на сфинктер Одди, в 20—40 раз превышающее эффект папаверина; спазмолитический эффект обусловлен следующими особенностями действия:
 - снижает проницаемость гладкомышечных клеток для Na^+, блокада поступления Na^+ препятствует деполяризации мембраны мышечной клетки и поступлению в нее ионов Ca^{++}, в итоге гладкая мускулатура расслабляется;
 - уменьшает наполнение клеточных депо ионами Ca^{++};
- обладает нормализующим влиянием на гладкую мускулатуру кишечника (устраняет функциональный дуоденостаз, что облегчает отхождение желчи из желчного пузыря; устраняет гиперперистальтику кишечника, не вызывая при этом его гипотонии.

Мебеверин (дюспаталин) выпускается в капсулах по 200 мг в виде микросфер, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, и в таблетках по 135 мг. Препарат назначается по 1 капсуле 200 мг или 1 таблетке 135 мг 2 раза в день. Эффект мебеверина (дюспаталина) наступает быстро, боли купируются через 20—30 минут после приема. Переносимость препарата хорошая, иногда бывают головные боли, головокружения, возможны запоры. Курс лечения 2—4 нед. Возможно применение одестона (см. далее).

В самом начале приступа желчной колики боль может купироваться также приемом 0,005 г *нитроглицерина* под язык.

При сильных, упорных болях можно использовать ненаркотические аналгетики: *анальгина* 2 мл 50 % раствора внутримышечно или внутривенно в сочетании с папаверином, но-шпой и димедролом; *баралгина* 5 мл внутримышечно. При некупирующихся болях приходится применять *трамадол* 5 % раствор 1—2 мл внутримышечно или

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

наркотические аналгетики: 2 мл 2 % раствора *промедола* внутримышечно. Однако не следует применять морфин, так как он вызывает спазм сфинктера Одди, препятствует оттоку панкреатического сока и желчи, вызывает рвоту.

При интенсивных болях можно рекомендовать 2—4 мл 0,25 % раствора *дроперидола* в 200—300 мл 5 % раствора глюкозы внутривенно капельно, а также *паранефральные новокаиновые блокады*.

Периферические М-холинолитики и миотропные спазмолитики эффективны, в основном, при *сопутствующем повышении моторной функции желчного пузыря*, о чем свидетельствуют интенсивные боли в правом подреберье с типичной иррадиацией, возникающие в связи с погрешностью в еде, обильным приемом пищи или психоэмоциональными перегрузками.

При наличии у больного в периоде обострения хронического холецистита *сопутствующего снижения моторной функции желчного пузыря* (жалобы на монотонные тупые или ноющие боли, ощущение тяжести в правом подреберье) *препараты холинолитического и спазмолитического действия противопоказаны*, так как они в большинстве случаев усугубляют гипотонию желчевыводящих путей, ухудшают отток желчи, способствуют ее застою.

В этих случаях можно рекомендовать *холекинетики* (они повышают тонус желчного пузыря, способствуют его опорожнению и тем самым уменьшают или устраняют болевые ощущения в правом подреберье): *растительное масло* (подсолнечное, оливковое) по 1—2 столовые ложки 3 раза в день перед едой, многоатомные спирты — *ксилит* или *сорбит* по 15—20 г на $^1/_2$ стакана теплой воды 2—3 раза в день, 20—25 % раствор *магния сульфата* по 1 столовой ложке 2—3 раза в день перед едой.

Эти лекарства обладают холекинетической активностью, вызывают сокращение желчного пузыря и его опорожнение благодаря высвобождению интестинального холецистокинина из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

С этой же целью применяется синтетический гормональный препарат — *холецистокинин-октапептид* (интраназально по 50—100 мкг), при этом отмечается и обезболивающий эффект.

При болях в области подреберья, обусловленных застоем желчи в желчном пузыре в связи со снижением его моторной функции, показаны *дуоденальные тюбажи без зонда* («слепые дуоденальные зондирования»): больной принимает утром натощак 20—25 г *ксилита* (или сорбита), растворенного в 100—150 мл теплой кипяченой воды, после этого он должен лежать 1,5—2 ч на правом боку с теплой грелкой. Эту процедуру проводят 2 раза в неделю, курс лечения состоит из 6—8 процедур. При отсутствии сорбита можно использовать 2 ложки растительного масла (оливкового, подсолнечного). В период выраженного обострения заболевания «слепые дуоденальные зондирования» не рекомендуются.

Следует помнить, что холекинетики и дуоденальные тюбажи противопоказаны при калькулезном холецистите или при подозрении на наличие камней в желчевыводящих путях, так как вместе с энергичным оттоком желчи возможно продвижение камней и их ущемление в шейке желчного пузыря или протоках, появление или резкое усиление болей.

При выраженном болевом синдроме у больного хроническим холециститом с гипотонией желчного пузыря в периоде обострения более целесообразно использовать ненаркотические аналгетики, а в дальнейшем по мере купирования обострения — холекинетики.

Регулирующим влиянием на тонус гладкой мускулатуры желчевыводящих путей и противорвотным действием обладает *метоклопрамид* (церукал), который можно применять внутрь или внутримышечно по 10 мг 3—4 раза в день при любом типе дискинезии желчевыводящих путей.

Метоклопрамид (церукал) является специфическим блокатором дофаминовых (D_2) и серотониновых ($5HT_3$) рецепторов, угнетает хеморецепторы триггерной зоны ствола мозга, снижает чувствительность висцеральных нервов, пилоруса и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. В результате метоклопрамид проявляет противорвотное действие, регулирует и координирует тонус и двигательную активность верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, ускоряет опорожнение желудка. Под влиянием метоклопрамида уменьшается спазм сфинктера Одди (при этом тонус его не изменяется), нормализуется отделение желчи.

В последние годы с целью купирования тошноты, рвоты и нормализации моторно-кинетических расстройств желудочно-кишечного тракта и билиарной системы широко применяют *домперидон* (мотилиум). Этот препарат блокирует периферические и центральные D_2-дофаминовые рецепторы, устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет их опорожнение, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода. Эти эффекты препарата могут быть полезны при

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

лечении хронического холецистита, так как нарушения моторной функции желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки часто сопутствуют хроническому холециститу. Кроме того, домперидон обладает противорвотным действием и нормализует моторную функцию желчного пузыря.

Домперидон (мотилиум) применяется внутрь за 30 минут до еды в таблетках по 10 мг 3 раза в день, при выраженной тошноте и рвоте — также перед сном. Препарат может вызывать следующие побочные эффекты: головная боль, головокружения, сухость во рту, кожный зуд, крапивница, запоры, повышение секреции пролактина, пролактинемия и галакторея (при длительном применении).

При сочетании гипотонии желчного пузыря с гипертонусом сфинктеров Люткенса и Одди необходимо сначала назначить холеспазмолитики (метацин, хлорозил, но-шпа и др.) с последующим применением холекинетиков (магния сульфат, ксилит, сорбит и др.).

Антибактериальная терапия в периоде обострения

В этиологии хронического некалькулезного холецистита определенная роль отводится инфекции, но, по данным А. М. Ногаллера (1979), микрофлора в желчном пузыре обнаруживается лишь в 33–35 % случаев, а бактериологическое исследование стенки желчного пузыря при хроническом холецистите (операционный материал) выявляет наличие микрофлоры лишь у 20–30 % больных. Это объясняется тем, что нормальная желчь обладает выраженными бактерицидными свойствами, а эпителий желчного пузыря и желчных протоков — механизмами местной иммунной защиты (А. А. Ильченко, 2005).

Микробное воспаление в желчном пузыре развивается только тогда, когда инфицирование происходит на фоне застоя желчи, нейрогенной дистрофии слизистой желчного пузыря, депрессии иммунных механизмов и снижения бактерицидности желчи.

Микроорганизмы могут проникать в печень, а затем в желчные протоки и желчный пузырь гематогенным и лимфогенным путями (нисходящими) из хронических очагов инфекции в миндалинах, придаточных пазухах, в генитальной сфере. Другой, более частый путь проникновения инфекции в желчный пузырь — восходящий из желудочно-кишечного тракта, что возможно при инфицировании двенадцатиперстной кишки микробами, поступающими из желудка (при желудочной ахилии и «зиянии» привратника) или из нижележащих отделов тонкой и толстой кишки (дисбактериоз кишечника, недостаточность баугиниевой заслонки). Инфицированию желчного пузыря способствуют хронический дуоденальный стаз, дуоденит, недостаточность сфинктера Одди с развитием дуоденобилиарного рефлюкса.

При восходящем (контактном) пути инфицирования желчного пузыря в желчи обнаруживают кишечную палочку (в 40 % случаев) и энтерококк (14 %). При гематогенном и лимфогенном путях инфицирования в желчи чаще определяют наличие стрептококка (11 %), стафилококка (15 %). Значительно реже из желчи высеваются протей, брюшнотифозная и паратифозная палочки, синегнойная палочка, дрожжевые грибы. У большинства больных микрофлора в желчи смешанная.

В настоящее время сообщается о возможной роли вирусов гепатита A, B, C, E, дельта (D) в развитии хронического холецистита.

В некоторых случаях в развитии хронического холецистита определенное значение имеет паразитарная инвазия — описторхоз, лямблиоз.

Антибактериальная терапия при хроническом холецистите назначается в тех случаях, когда есть основания предполагать бактериальную природу заболевания, имеются клинические и лабораторные данные, подтверждающие активность воспалительного процесса в желчном пузыре (лихорадка, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ).

Выбор антибактериального препарата при обострении хронического холецистита определяется:

- видом возбудителя, обнаруживаемого в желчи, и чувствительностью его к антибактериальному средству: эти сведения можно получить при анализе медицинских документов больного с предыдущим изучением микрофлоры желчи; в остром периоде, разумеется, дуоденальное зондирование не проводится, при отсутствии таких сведений выбор антибактериальных препаратов производится с учетом литературных данных о наиболее частых возбудителях при хроническом холецистите;
- результатом лечения антибактериальными средствами предыдущих обострений хронического холецистита;
- способностью антибактериального средства проникать в желчь;
- степенью разрушения препарата в печени и его гепатотоксичностью.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Naumnan (1967) называет следующие свойства *«идеального антибиотика»* для лечения инфекции желчного пузыря и желчных путей:

- хорошо выводится желчью при приеме внутрь (т. е. хорошо проникает в желчь);
- стерилизует желчь и содержимое кишечника (откуда инфекция нередко поступает в желчный пузырь и поддерживает в нем воспаление);
- не разрушается печенью;
- не обладает гепатотоксичным действием;
- имеет широкий спектр действия и не разрушается пенициллиназой.

Разумеется, такого абсолютно «идеального» средства в настоящее время нет, но при выборе препарата необходимо учитывать наличие у него указанных свойств.

По степени проникновения в желчь антибиотики и другие антибактериальные средства можно разделить на следующие *группы*: проникающие в желчь очень хорошо, хорошо, умеренно и плохо (табл. 52.1).

Наибольшее применение при обострении хронического холецистита получили, конечно, антибактериальные препараты первых двух групп: очень хорошо и хорошо проникающие в желчь и создающие в ней высокую концентрацию. Наряду с этим необходимо учитывать также и спектр антибактериального действия препарата. Как правило, врач не располагает данными о том, какая микрофлора в момент обострения хронического холецистита присутствует в желчи и к каким антибиотикам она чувствительна, тем более что дуоденальное зондирование при обострении хронического холецистита противопоказано. Поэтому сразу назначаются антибиотики, обладающие широким спектром антибактериального действия, влияющие как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору, и создающие в желчи высокую концентрацию антибактериального препарата.

С учетом вышесказанного и с учетом литературных данных можно рекомендовать при обострении хронического холецистита следующие антибактериальные препараты:

- *ампициллин/сульбактам* внутримышечно или внутривенно (защищенный ампициллин) — уназин (во флаконах по 1,0 г ампициллина и 500 мг сульбактама) по 1,5 г 2 раза в сутки;

Таблица 52.1. Проникновение антибактериальных средств в желчь (В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева, 2005)

Степень проникновения антибиотика в желчь			
Очень хорошее (> 5)*	**Хорошее (от 1 до 5)***	**Умеренное (от 0,5 до 1,0)***	**Плохое (< 0,5)***
Азитромицин	Азтреонам	Амоксициллин	Амикацин
Азлоциллин	Ампициллин	Имипенем	Ванкомицин
Доксициклин	Амфотерицин В	Карбенициллин	Гентамицин
Кларитромицин	Канамицин	Колистин	Диклоксациллин
Мезлоциллин	Клиндамицин	Меропенем	Кетоконазол
Пефлоксацин	Котримоксазол (бисептол)	Фузидиевая кислота	Нетилмицин
Пиперациллин	Левофлоксацин	Цефадроксил	Оксациллин
Рифампицин	Линкомицин	Цефиксим	Тобрамицин
Рокситромицин	Моксифлоксацин	Цефотаксим	Цефалексин
Тетрациклин	Офлоксацин	Цефтазидим	Цефтизоксим
Цефтриаксон	Пенициллин	Цефтибутен	
Цефоперазон	Пиперациллин	Цефуроксим	
Эритромицин	Стрептолизин	Цефуроксима аксетил	
	Тикарциллин		
	Хлорамфеникол		
	Цефазолин		
	Цефомандол		
	Цефокситин		
	Ципрофлоксацин		

* Отношение концентрации препарата в желчи к его концентрации в крови.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- *амоксициллин/сульбактам* (амоксиклав, аугментин) — защищенный амоксициллин (во флаконе 1 г амоксициллина и 200 мг сульбактама), вводится внутривенно или внутримышечно в суточной дозе 3,6–4,8 г, разделенной на 3 введения; можно применять внутрь по 250–500 мг 3 раза в день;
- *тикарциллин/клавуланат* (тиментин) — во флаконах по 1,5 г тикарциллина и 100 мг клавуланата (защищенный тикарциллин), вводится внутривенно по 3,2 г 3–4 раза в сутки;
- *пиперациллин/тазобактам* (защищенный пиперациллин) — во флаконах по 4,0 г пиперациллина и 4,0 г тазобактама — внутривенно по 4,5 г 3 раза в сутки;
- *цефтриаксон* (цефалоспорин III поколения) — внутривенно или внутримышечно 1,0–2,0 г 1 раз в сутки;
- *цефоперазон* (цефобид) — цефалоспорин III поколения — внутримышечно или внутривенно 2,0 г 2 раза в сутки;
- *цефоперазон/сульбактам* (защищенный цефоперазон с расширенным спектром действия в отношении синегнойной палочки, ацинетобактер, бактероида) — во флаконах, содержащих по 1,0 г цефоперазона и сульбактама, вводится внутримышечно или внутривенно по 2,0 г 2 раза в сутки;
- *офлоксацин* (таривид) — фторхинолоновый антибиотик — применяется внутрь по 200–400 мг 2 раза в сутки или внутривенно в той же дозе;
- *пефлоксацин* (абактал) — внутрь в таблетках по 400 мг 2 раза в день или внутривенно капельно в 5 % растворе глюкозы 2 раза в сутки;
- *ципрофлоксацин* (ципробай) — фторхинолоновый антибиотик, применяется внутрь по 0,25–0,5 г 2 раза в день или внутривенно по 0,4 г 2 раза в день.

Все указанные препараты могут при тяжелом обострении комбинироваться с *метронидазолом* по 400–500 мг 3 раза в день внутрь или 500 мг 2 раза в день внутривенно капельно. Метронидазол назначается, главным образом, с целью подавления анаэробной инфекции, а также для лечения лямблиозного холецистита (2 г 1 раз в день в течение 3 суток или по 400–500 мг 3 раза в день в течение 5 суток).

Следует отметить, что при нетяжелом обострении хронического холецистита антибактериальные препараты применяются внутрь (амоксициллин клавуланат, амоксициллин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин).

При обострении хронического холецистита лечение антибактериальными средствами проводится в течение 7–10 дней, при этом необходимо учитывать побочные эффекты препаратов.

Антибактериальные средства целесообразно сочетать с желчегонными препаратами, оказывающими бактерицидное и противовоспалительное действие (*циквалон* по 0,1 г 3–4 раза в день перед едой; *никодин* в таблетках по 0,5 г 3–4 раза в день перед едой). При необходимости можно проводить повторные курсы.

При обнаружении в желчи паразитов проводится *антипаразитарная терапия*.

При наличии **описторхоза, фасциолеза, клонорхоза** наряду с эритромицином или фуразолидоном назначают *хлоксил* (по 2 г в виде порошка в $^1/_2$ стакана молока через каждые 10 мин 3–5 раз в течение 2 дней подряд; проводят 2 курса с интервалами 4–6 месяцев).

При обнаружении **стронгилоидоза, трихоцефалеза, анкилостомидоза** проводится лечение *вермоксом* — по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 3 дней, повторный курс назначается через 2–4 недели, применяется также *комбантрин* по 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней.

При обнаружении **лямблий** в желчи проводится антилямблиозная терапия одним из следующих препаратов: *фуразолидон* по 0,15 г 3–4 раза в день в течение 5–7 дней; *фасижин* (2 г на прием однократно); *трихопол* (флагил, метронидазол) по 0,5 г 3 раза в день после еды в течение 5–7 дней; *аминохинолин* по 0,1 г 3 раза в день в течение 5 дней (через 10 дней курс лечения аминохинолином повторяется).

Дезинтоксикационная терапия в периоде выраженного обострения

К дезинтоксикационной терапии приходится прибегать только при очень выраженном обострении хронического холецистита, сопровождающемся симптомами интоксикации.

С дезинтоксикационной целью рекомендуются: отвары шиповника, щелочные минеральные воды («Боржоми» и др.), внутривенное капельное введение гемодеза, полидеза, 5 % раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида.

Рациональное применение желчегонных средств

Желчегонные средства — это вещества растительного и синтетического происхождения, повыша-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ющие секрецию желчи и способствующие ее выходу в двенадцатиперстную кишку. Классификация желчегонных средств представлена в табл. 52.2.

Истинные холеретики

Механизм действия истинных холеретиков (стимулирующих желчеобразование):

- повышение секреции желчи непосредственно за счет стимуляции секреторной функции паренхимы печени;
- стимуляция рецепторов слизистой оболочки тонкого кишечника, что усиливает образование желчи;
- повышение осмотического градиента между желчью и кровью, что обусловливает осмотическую фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов;
- увеличение тока желчи по желчным путям, что предупреждает восхождение инфекции и приводит к уменьшению воспалительного процесса;
- увеличение содержания в желчи холатов, что снижает возможность выпадения холестерина желчи в осадок.

Препараты, содержащие желчные кислоты

Хологон (дегидрохолевая кислота) — является одной из желчных кислот (трикетохолановой), выпускается в таблетках по 0,2 г. Принимается по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды в течение 2–4 недель.

Дехолин — натриевая соль дегидрохолевой кислоты, выпускается в ампулах по 5 мл 5 % и 20 % раствора, вводится внутривенно по 5–10 мл 1 раз в день, рекомендуется 1–3 введения через 2–3 дня;

Аллохол — выпускается в виде таблеток, содержащих сухую желчь животных — 0,08 г; сухой экстракт чеснока — 0,04 г; экстракт крапивы — 0,005 г; активированный уголь — 0,025 г. Назначается по 1–2 таблетки 3–4 раза в день после еды в течение 2 месяцев.

Фестал — комбинированный препарат, содержащий ферменты поджелудочной железы (по 10 ЕД липазы и амилазы, 17 ЕД протеаз), 25 мг компонентов желчи и гемицеллюлазу, которая способствует расщеплению растительных оболочек, что снижает процессы брожения, уменьшает образование газов в кишечнике. Принимается по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды в течение 3–4 недель.

Холензим — выпускается в таблетках по 0,3 г, содержащих желчи сухой 0,1 г, высушенной поджелудочной железы 0,1 г, высушенной слизистой тонких кишок убойного скота 0,1 г, т. е. имеет в своем составе ферменты трипсин и амилазу и оказывает желчегонное действие. Принимается по 2 таблетке 3 раза в день после еды в течение 3–4 недель.

Дигестал — содержит 200 мг панкреатина, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг экстракта желчи. Препарат обладает желчегонным действием и улучшает процессы пищеварения в кишечнике. Принимается по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 4 недель.

Холецин — выпускается в таблетках по 0,15 г, является соединением 8 молекул натриевой соли дезоксихолевой кислоты и 1 молекулы натриевой соли высших жирных кислот. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 2–3 недель.

Лиобил — выпускается в таблетках по 0,2 г. Препарат лиофилизированной бычьей желчи, содержит в 5 раз больше желчных кислот, чем аллохол и холензим. Применяется по 1–3 таблетки 3 раза в день в конце еды в течение 3–4 недель.

В этой группе желчегонные препараты, являющиеся желчными кислотами, в большей мере увеличивают объем желчи, а препараты, содержащие желчь животных, в большей мере повышают содержание холатов; холензим оказывает

Таблица 52.2. Классификация желчегонных средств (Н. П. Скакун, А. Я. Губергриц, 1972)

I. Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (т. е. стимулирующие образование печенью желчи) — истинные желчегонные (холеретики):
 1. Препараты, содержащие желчные кислоты
 2. Синтетические препараты
 3. Препараты растительного происхождения
 4. Препараты, увеличивающие секрецию желчи за счет ее водного компонента (гидрохолеретики)

II. Препараты, стимулирующие желчевыделение:
 1. Холекинетики — повышающие тонус желчного пузыря и снижающие тонус желчных путей
 2. Холеспазмолитики — вызывающие расслабление тонуса желчных путей

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

спазмолитическое действие. Аллохол подавляет процессы брожения в кишечнике, как и фестал. Холензим, фестал, дигестал значительно улучшают процессы пищеварения в кишечнике.

Синтетические холеретики

Никодин — таблетки по 0,5 г, производное амида никотиновой кислоты и формальдегида. Обладает желчегонным, противовоспалительным и антимикробным действием. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 2–3 недель.

Циквалон — таблетки по 0,1 г, производное циклогексанона. Принимается по 1 таблетке 3–4 раза в день перед едой в течение 3–4 недель.

Оксафенамид — таблетки по 0,25 г, производное салициловой кислоты. Обладает способностью значительно увеличивать объем желчи за счет выраженного гидрохолеретического действия, уменьшает вязкость желчи, снижает уровень холестерина и билирубина в крови. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 1–2 недель.

Названные выше желчегонные средства обладают, кроме желчегонного, противовоспалительным, антимикробным (никодин) действием, а также подавляют процессы брожения и гниения в кишечнике (особенно никодин).

Одестон — препарат, содержащий в 1 драже 200 мг гимекромона, обладающего спазмолитическими и холеретическими свойствами. Стимулируя холепоэз и холерез, препарат нормализует давление в желчном пузыре, снимает спазм желчных путей и сфинктера Одди, уменьшает застой желчи и воспаление в желчных путях. Назначают по 1–2 драже 3 раза в день перед едой.

Препараты растительного происхождения

Эффект растительных холеретиков обусловлен наличием в них эфирных масел, смол, флавонов, фитостеринов, витаминов и других веществ.

Цветки бессмертника — применяются в виде отвара (6–12 г на 200 мл воды) по $^1/_2$ стакана в теплом виде 2–3 раза за 15 мин до еды 3–4 недели или в виде сухого экстракта бессмертника 1 г 3 раза в день перед едой в течение 2–4 недель.

Кукурузные рыльца — применяются в виде отвара (10 г на 200 мл воды) $^1/_4$ стакана 3 раза перед едой в течение 3–5 недель или в виде жидкого экстракта на 70 % спирте по 30–40 капель 2–3 раза в день перед едой в течение 3–5 недель.

Фламин — в таблетках по 0,05 г, сухой концентрат бессмертника, содержит сумму флавонов. Принимают по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1 месяца.

Мята перечная — применяется в виде настоя (5 г на 200 мл воды) по 1/2 – 1/3 стакана 2–3 раза за 15 мин до еды 2–4 недели.

Холосас — сироп из сгущенного водного экстракта шиповника и сахара, принимают по 1–2 чайных ложки 2–3 раза в день перед едой 2–4 недели.

Холагол — содержит красящее вещество корня куркумы (0,0225 г), эмодин из крушины (0,009 г), магния салицилат, эфирные масла, спирт (0,8 г), оливковое масло (до 10 г), принимают по 5 капель на сахаре 3 раза в день перед едой в течение 2–4 недель.

Петрушка — применяется в виде отвара (6–12 г на 200 мл воды) по $^1/_2$ стакана в теплом виде 2–3 раза в день за 15 мин до еды 2–4 недели.

Холафлукс — препарат, содержащий экстракт обезвоженных листьев шпината, плодов чертополоха, травы чистотела, травы тысячелистника, корня солодки, корневища ревеня, корня и травы одуванчика, алоэ, корневища и масла куркумы, травы ревухи. Оказывает желчегонное и спазмолитическое действие, стимулирует желудочную и панкреатическую секрецию, улучшает внутрикишечное пищеварение, обладает послабляющим действием. Назначается по 1 чайной ложке порошка, растворенного в 100 мл горячей воды, 2–3 раза в день до еды.

Танафлон — очищенный сухой экстракт из соцветий пижмы, усиливает образование желчи, оказывает спазмолитическое действие. Принимают по 1–2 столовые ложки 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 25 дней.

Полифитохол — сумма экстрактов из цветков бессмертника и пижмы, листа мяты и крапивы, корня солодки и плодов шиповника. Препарат оказывает желчегонное, противовоспалительное, спазмолитическое действие. Применяют при дискинезиях желчевыводящих путей, холециститах, желчнокаменной болезни внутрь за 30 мин до еды, растворив $^1/_2$ чайной ложки полифитохола в стакане горячей воды, 2–3 раза в день. При необходимости можно повысить дозу препарата в 2–3 раза. Выпускается в виде порошка в банках по 60 г.

Курепар — выпускается в ампулах, содержит артишок в жидкой форме, парагвайский почечный чай, жидкий экстракт филлантуса.

Применяют внутрь по 1 ампуле 2 раза в день, предварительно растворив содержимое ампулы в стакане воды или сока. Курс лечения продолжается 15–20 дней.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Фуметерре — выпускается в желатиновых капсулах, препарат содержит алкалоиды, фумарин и другие активные вещества дымянки. Применяется по 1 желатиновой капсуле утром и вечером в течение 1–2 недель.

Гепабене — препарат растительного происхождения, состоящий из экстракта дымянки аптечной и плодов расторопши пятнистой, активными действующими веществами являются фумарин (содержится в дымянке) и силимарин (содержится в расторопше). Препарат оказывает желчегонный эффект (является истинным холеретиком), обладает также спазмолитическими и гепатопротективными свойствами, снижает тонус сфинктера Одди. У больных хроническим некалькулезным холециститом гепабене проявляет холеретический и холецистокинетический эффекты, в конечном итоге улучшает отток желчи.

Важной особенностью действия гепабене является уменьшение литогенных свойств желчи, повышение холатохолестеринового и фосфолипиднохолестеринового коэффициентов. Препарат показан при хроническом некалькулезном холецистите, сопровождающемся нарушениями моторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди, жировой дистрофией печени. Гепабене выпускается в капсулах и назначается по 1 капсуле раза в день после еды в течение 2–3 недель, при необходимости для купирования болей можно принять дополнительно 1 капсулу вечером, перед сном. При обнаружении билиарного сладжа в желчном пузыре при ультразвуковом исследовании курс лечения можно продолжить до 3 месяцев.

Гепатофальк-планта — комбинированный растительный препарат, состоящий из экстракта плодов расторопши пятнистой (140 мг), сухого экстракта травы и корня чистотела большого (100 мг), сухого экстракта корневища турмерика яванского (25 мг). Препарат оказывает желчегонное действие (является истинным холеретиком), обладает также гепатопротекторным, спазмолитическим, противовоспалительным эффектами. Назначается по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1–3 месяцев, можно проводить повторный курс лечения через 2–3 месяца.

Холагогум — комбинированный растительный препарат, содержащий экстракт чистотела 40 мг, экстракт куркумы 20 мг, экстракт листьев шпината 50 мг, эссенциальные фосфолипиды, масло мяты перечной 5 мл, масло куркумы 5 мг. Препарат выпускается в капсулах, стимулирует секрецию желчи гепатоцитами и ее отток, способствует опорожнению желчного пузыря, уменьшает литогенность желчи. Назначается по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 7 дней, затем по 2 капсулы в день в течение 2–3 недель.

Растительными холеретиками являются также вахта трехлистная (используют листья), корни и листья одуванчика, плоды тмина, цветки и трава тысячелистника, корень цикория, сок и трава чистотела, плоды рябины, листья и почки березы (в виде настоя), настой травы золототысячника, полыни, шишек хмеля.

Все препараты этой группы повышают секрецию желчи, уменьшают ее вязкость, увеличивают содержимое холатов (бессмертник, шиповник, холагол), оказывают противомикробное (бессмертник, пижма, мята), противовоспалительное действие (олиметин, холагол, шиповник), обладают холеспазмолитическим эффектом (бессмертник, кукурузные рыльца) и холекинетическими свойствами (пижма, петрушка, барбарис).

Гидрохолеретики

Механизм действия желчегонных средств этой группы:

- увеличение количества желчи за счет водного компонента;
- ограничение обратного всасывания воды и электролитов в желчном пузыре и в желчевыводящих путях;
- повышение коллоидной устойчивости желчи и ее текучести.

К препаратам этой группы относятся, в основном, минеральные воды: «Ессентуки» № 17 (сильно минерализованная) и № 4 (слабо минерализованная), «Джермук», «Ижевская», «Нафтуся», «Арзни», «Смирновская», «Славяновская». Эффект минеральных вод зависит от содержания анионов SO_4, связанных с катионами натрия (желчегонное действие) и магния (холекинетическое действие). Гидрохолеретическим действием обладают также салицилаты и препараты валерианы. Минеральные воды принимают за 20–30 минут до еды по 1/2 стакана 3–4 раза в день, при хорошей переносимости — по 1 стакану 3–4 раза в день.

Препараты, стимулирующие желчевыделение

Холекинетики

Холекинетики раздражают слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, вызывают выделение холецистокинина, который способствует

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

сокращению желчного пузыря, расслабляет сфинктер Одди.

Ксилит — получают из хлопковой шелухи, выпускают в виде плиток по 100–200 г. Применяют в виде 10 % раствора по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1–3 месяцев.

Сорбит — образуется при гидрировании глюкозы. Применяется в виде 10 % раствора по 50–100 мл 2–3 раза за 30 мин до еды в течение 1–3 месяцев.

Ксилит и сорбит являются многоатомными спиртами, кроме холекинетического, они оказывают холеретическое и послабляющее действие, положительно влияют на липидный обмен.

Магния сульфат — принимается в виде 20–25 % раствора по 1 столовой ложке натощак 10 дней.

Карлсбадская соль — принимается по 1 чайной ложке на стакан воды за 30 мин до еды.

Берберин — таблетки по 0,005 г. Препарат содержит алкалоид листьев барбариса. Принимается по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 3–4 недель.

Спиртовая настойка листьев барбариса — принимается по 25–30 капель 3 раза в день перед едой.

Отвары пижмы — применяются по 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой в течение 2–3 недель. Отвар готовится из 10 г на 200 мл воды.

Масло подсолнечное, оливковое, облепиховое — применяют по 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой.

Отвар листьев брусники — 6 г (2 столовых ложки) заливают 200 мл горячей кипяченой воды, нагревают на водяной бане в течение 30 минут, настаивают 10 минут, процеживают, объем доводят кипяченой водой до 200 мл, принимают по 1 ст. ложке 3 раза в день до еды. Отвар листьев брусники одновременно обладает положительным влиянием на мочевыводящие пути (проявляет антибактериальное действие, улучшает пассаж мочи, оказывает мочегонный эффект).

Настой цветков календулы — берут 2 ст. ложки цветков, заливают 200 мл горячей кипяченой воды, нагревают на водяной бане 15 минут, настаивают 30–45 минут, процеживают, доводят полученный объем кипяченой водой до 200 мл, принимают по 1 ст. л. 2–3 раза в день.

Настой травы тысячелистника — готовится так же, как настой цветков календулы из расчета 2 ст. л. травы тысячелистника на 200 мл горячей кипяченой воды. Принимать по 1 ст. л. 3 раза в день.

Настой цветков ромашки — 4 ст. л. на 200 мл кипяченой горячей воды, готовится так же, как настой цветков календулы, принимают по 1 ст. л. 3 раза в день.

Холелитики

Холелитики (холеспазмолитики) — препараты, вызывающие расслабление тонуса желчных путей.

К этой группе относятся холинолитики (платифиллин, экстракт белладонны и др.), эуфиллин, нитроглицерин. Препараты обладают спазмолитическим действием, этот эффект облегчает отхождение желчи и купирует болевой синдром при гиперкинетических дискинезиях желчевыводящих путей.

Олиметин — выпускается в капсулах, 1 капсула содержит масла аира 0,025 г, оливкового масла 0,9205 г, масла мяты перечной 0,017 г, терпентинного масла 0,341 г, серы очищенной 0,0034 г. Обладает спазмолитическим, желчегонным, противовоспалительным действием за счет эфирных масел. Применяется по 2 капсулы 3 раза в день до еды в течение 1–2 месяцев как средство для профилактики желчнокаменной болезни. Противопоказан при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гепатитах.

Настой цветков арники — 3 ст. л. на 200 мл горячей кипяченой воды, готовится так же, как настой цветков календулы (см. выше), принимают настой по 1 ст. л. 3 раза в день перед едой.

Настой корня валерианы — 2,5 ст. л. на 200 мл горячей кипяченой воды, готовится так же, как настой цветков календулы (см. выше), принимают по 1 десертной ложке 3 раза в день через 30 минут после еды.

Настой корня девясила — 1 ст. л. на 200 мл кипяченой воды, готовят так же, как настой цветков календулы, принимают по 1 ст. ложке 3 раза в день.

Настой травы зверобоя — 1,5 ст. л. на 200 мл горячей кипяченой воды, готовится так же, как настой цветков календулы, принимают по 1 ст. л. 3 раза в день.

Настой сушеницы болотной — 2 ст. л. на 200 мл горячей кипяченой воды, настой готовится так же, как настой цветков календулы, принимают по 1 ст. л. 3 раза в день.

Тактика применения желчегонных средств

Выбор рационального желчегонного средства осуществляется в зависимости от фазы хроничес-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

кого холецистита (обострение или ремиссия) и сопутствующего типа нарушения моторной функции желчевыводящих путей (табл. 52.3).

При обострении хронического холецистита и наличии желчной колики применяются преимущественно холеспазмолитики (платифиллин, метацин, но-шпа, папаверин, дюспаталин), в последующие несколько дней после обострения (иногда и с самого начала) — желчегонные средства, оказывающие противовоспалительное и противомикробное действие (никодин), в дальнейшем по мере купирования обострения воспалительного процесса назначаются и другие холеретики; через 7–8 дней после купирования обострения возможно применение холецистокинетиков (при гипотензии желчевыводящих путей). Препараты гепабене и гепатофальк-планта можно применять срезу после купирования боли.

А. А. Ильченко (2005) рекомендует в период обострения прием следующих лекарственных растений, обладающих желчегонными свойствами — мяты перечной, валерианы, ромашки аптечной, одуванчика лекарственного, цветков календулы; в периоде ремиссии — тысячелистника, алтея, пижмы обыкновенной, крушины, солодки.

Нормализация функций вегетативной нервной системы

Я. С. Циммерман детально описал нарушения функций вегетативной нервной системы у больных хроническим холециститом, что проявляется следующими синдромами: вегетососудистой дистонией, правосторонним реактивным (ирритативным) вегетативным, солярным, холецистокоронарным, предменструального напряжения, невротически-неврозоподобным.

При **вегетососудистой дистонии** и **невротически-неврозоподобном синдроме** рекомендуются *«малые» транквилизаторы* (элениум, тазепам и др.) в дозе 0,005–0,01 г 2–3 раза в день. Они подавляют чувство тревоги, напряжения, страха, купируют психомоторное напряжение и возбуждение. Кроме того, могут применяться *седативные средства*: настойка валерианы, пустырника по 40 капель 3–4 раза в день или настой этих растений (из 10 г на 200 мл) по 2 столовые ложки 4 раза в день.

Целесообразно рекомендовать лечение комбинированными фитопрепаратами, оказывающими одновременно успокаивающее и легкое желчегонное действие — новопасситом и персеном.

Новопассит — выпускается в виде таблеток и раствора для приема внутрь. 1 таблетка содержит экстракт лекарственных трав (боярышника, хмеля, мелиссы, валерианы) 157,5 мг и гвайфенезин 200 мг. Принимают по 1 таблетке 3 раза в день.

Раствор новопассита для приема внутрь содержит в 5 мл экстракт вышеназванных лекарственных трав 385,5 мг и гвайфенезина 200 мг.

Раствор новопассита рекомендуется принимать по 5 мл 3 раза в день.

Таблица 52.3. Выбор желчегонных препаратов в зависимости от нарушений в желчевыделительной системе (А. М. Ногаллер, 1989)

Вид нарушения функции желчевыделительной системы	Рекомендуемые препараты	Механизм действия
Гипотоническая дискинезия (снижение моторной функции желчевыводящих путей)	Циквалон, пижма, петрушка, сорбит, ксилит, магния сульфат, берберин, минеральные воды	Холецистокинетический
Гипертоническая дискинезия (повышение моторной функции желчевыводящих путей)	Оксафенамид, холензим, бессмертник, кукурузные рыльца, мята перечная, М-холинолитики, эуфиллин, нитроглицерин	Холеспазмолитический
Хронические воспалительные заболевания (холецистит, холецистогепатит, холангит)	Аллохол, холензим, холецин, циквалон, оксафенамид, бессмертник, пижма, мята перечная, олиметин, холагол, шиповник	Холеретический в сочетании с противовоспалительным и противомикробным действием
Повышенная литогенность желчи	Аллохол, холензим, лиобил, никодин, володушка, холагол, шиповник, олиметин, сорбит, берберин	Повышение коллоидной устойчивости желчи, увеличение содержания холатов, холекинетическое действие

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Персен — комбинированный фитопрепарат, выпускается в таблетках и капсулах форте.

1 таблетка персена содержит экстракта корня валерианы 50 мг, экстракта мяты перечной 25 мг, экстракта мяты лимонной 25 мг. Назначается персен по 2 таблетки 3 раза в день.

1 капсула форте персена содержит экстракта корня валерианы 1125 мг, экстракта мяты перечной 25 мг, экстракта мяты лимонной 25 г. Персен форте назначается внутрь по 1—2 капсулы в день.

Должна широко применяться *рациональная психотерапия*, улучшающая психоэмоциональный статус, снижающая интенсивность вегетативных реакций и болевых ощущений.

При развитии психической депрессии применяются антидепрессанты: *мелипрамин* по 0,0125—0,025 г 2 раза в день; *амитриптилин* в таблетках по 0,025 г по $^1/_2$ таблетки 2—3 раза в день; *эглонил* (сульпирид) по 0,05—0,1 г 2 раза в день.

Наиболее целесообразно применение антидепрессанта *тианептина* (коаксила). Он является атипичным трициклическим антидепрессантом, который в отличие от других трициклических антидепрессантов не угнетает, а повышает скорость обратного захвата серотонина клетками коры головного мозга и гиппокампа, увеличивает число и длину апикальных дендритов пирамидальных клеток гиппокампа и понижает реактивность гипоталамо-гипофизарной системы в ответ на стресс. Препарат хорошо купирует депрессию, чувство тоски, улучшает настроение, при этом не формируется привыкание.

Тианептин (коаксил) назначается в таблетках по 12,5 мг 3 раза в день в течение 2 недель, затем постепенно в течение 1—2 недель дозы препарата уменьшаются и лечение прекращается.

Заслуживает применения в качестве антидепрессанта препарат *гелариум гиперикум*, выпускается в драже. 1 драже содержит 255—285 мг экстракта травы зверобоя, назначается по 1 драже 3 раза в день. Трава зверобоя обладает антидепрессантным и желчегонным эффектами.

Аналогичными эффектами обладает *негрустин* (содержит активные вещества травы зверобоя), принимается внутрь по капсуле 1—2 раза в день или по 1 мл раствора (20 капель) 3 раза в день в течение 6 недель.

При **солярном синдроме** хорошие результаты могут быть получены при назначении *транквилизаторов* (седуксен, тазепам, элениум), *периферических М-холинолитиков*, при упорной соляралгии применяются *ненаркотические аналгетики* (аналгин, баралгин).

При всех формах нарушений функции вегетативной нервной системы может оказаться эффективной *иглотерапия*.

Иммуномодулирующая терапия и повышение общей реактивности организма

При хроническом холецистите с упорным, часто рецидивирующим течением, особенно при его сочетании с хроническим гастритом с секреторной недостаточностью, хроническим неязвенным колитом, хроническим панкреатитом, гепатитом, часто имеется угнетение клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты. В частности, наблюдается снижение концентрации сывороточного иммуноглобулина А, дефицит которого играет важную роль в патологии органов пищеварения. К тому же применение антибиотиков может усугубить иммунную недостаточность.

В такой ситуации целесообразно назначать *иммуномодуляторы*. Предварительно необходимо изучить иммунный статус больного.

Можно использовать препараты, полученные из тимуса, они стимулируют функции Т-лимфоцитов и других клеток иммунной системы.

Т-активин — назначают 100 мкг подкожно 1 раз в день в течение 5—10 дней.

Тимоптин — применяется так же.

Тималин — вводят 20 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 5—10 дней.

Из костного мозга свиней или телят получен препарат *миелопид*, стимулирующий Т- и В-лимфоциты, он вводится подкожно по 0,003—0,006 г ежедневно в течение 3—5 дней.

Натрия нуклеинат — препарат получен из дрожжей, стимулирует В- и Т-лимфоциты, фагоцитоз, факторы неспецифической резистентности. Назначается по 0,2—0,3 г 3—4 раза в день в течение от 2 недель до 3 месяцев.

Возможно назначение иммуномодулятора *ликопида* (представляет собой основную структурную единицу бактериальной стенки) в таблетках по 1 мг, 1—2 таб. под язык в течение 10 дней. Препарат нормализует функцию макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.

В качестве средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, широко применяются адаптогены: *сапарал* по 1 таблетке (0,05 г) 3 раза в день в течение месяца, *экстракт элеутерококка*, настойка *женьшеня*, *китайского лимонника*, *пантокрин* по 30—40 капель 3 раза в день в течение 1—2 месяцев.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Физиотерапевтическое лечение

При выраженном обострении воспалительного процесса в желчном пузыре физиотерапевтическое лечение не проводится.

При стихании острых явлений можно рекомендовать согревающий полуспиртовый компресс или теплую (не горячую) грелку на область правого подреберья. В фазе затихающего обострения можно проводить физиотерапевтическое лечение. Физиотерапия оказывает обезболивающее, спазмолитическое, трофическое действие, позволяет дифференцированно влиять на различные типы дискинезий желчного пузыря и сфинктеров: понизить их тонус при гипертонии и повысить тонус и сокращение желчного пузыря при гипотонии.

Индуктотермия

Индуктотермия улучшает микроциркуляцию и трофические процессы за счет образования тепла, оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие, снимает спастическое состояние желчевыводящих путей, поэтому она более показана при сопутствующей гипертонической дискинезии.

Методика: малый электрод-диск устанавливают над правым подреберьем с воздушным зазором 1 см; сила тока — 180–200 мА (до ощущения легкого тепла), продолжительность процедуры — 15–20 мин, курс лечения 12–15 процедур, ежедневно.

При гипотонии желчных путей можно назначить также диадинамические токи, фарадизацию желчного пузыря.

Электрическое поле УВЧ

Электрическое поле УВЧ оказывает противовоспалительное и бактерицидное действие, уменьшает боли; показано преимущественно при сопутствующей гипертонической дискинезии желчного пузыря, так как обладает спазмолитическим действием.

Методика: электроды № 3 располагают над областью печени и желчного пузыря и со стороны спины симметрично на уровне D_8–D_{12} с воздушным зазором 3 см; доза слаботепловая или нетепловая, длительность воздействия — 10–15 мин, курс лечения — 12–15 процедур, ежедневно или через день.

Микроволновая терапия (СВЧ-терапия)

Микроволновая терапия улучшает кровоток и трофику тканей благодаря повышению окислительно-восстановительных процессов, обладает противовоспалительным и болеутоляющим действием, снимает спазмы желчевыводящих путей при гипертонической дискинезии.

Методика: цилиндрический излучатель (волновод) диаметром 14 см устанавливают над правым подреберьем с воздушным зазором 5–7 см, мощность излучения — 30–40 Вт (до ощущения легкого тепла), длительность процедуры от 10 до 15–20 мин, курс лечения — 10–12 процедур, через день.

В последнее время используют СВЧ-терапию дециметрового диапазона, которая более эффективна и лучше переносится даже пожилыми людьми.

Синусоидальные модулированные токи (СМТ)

Лечебное действие СМТ обусловлено стимуляцией двигательной функции желчного пузыря, обезболивающим и трофическим эффектом. Назначаются при сопутствующей гипотонии и гипокинезии желчного пузыря.

Используют пластинчатые электроды с гидрофильными прокладками. Активный электрод площадью 3 см² помещают на рефлекторную зону Боаса (сзади справа — в области свободных окончаний XI-XII ребер), а индифферентный площадью 200 см² — слева от позвоночника; используют II род работы в выпрямленном режиме; глубина модуляции — 50 % с постепенным повышением (после 5–6 процедур) до 100 %, частота модуляции — 10 Гц, длительность процедуры — 15–20 мин, курс лечения —15–20 процедур, сначала ежедневно, потом — через день.

Импульсный ток низкой частоты

Стимуляция правого диафрагмального нерва проводится с целью повысить тонус и кинетику желчного пузыря.

Катод площадью 8 см² располагают на участке между нижними ножками правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы у места их прикрепления; анод площадью 200 см² — в верхней части трапециевидной мышцы справа от позвоночника, сила тока — 5 мА (до ощущения виб-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

рации), частота посылок тока — 16–20 в мин, длительность процедуры — 10–15 мин, курс лечения — 12–15 процедур, ежедневно или через день.

Ультразвуковая терапия

Эффект ультразвуковой терапии (УЗТ) обусловлен нормализующим влиянием на тонус и кинетику желчного пузыря, улучшением эвакуации желчи — при применении УЗ низкой интенсивности (0,2 Вт/см²), при УЗ высокой интенсивности (0,8–1,0 Вт/см²) — понижением тонуса желчного пузыря и сфинктеров, расслаблением желчных протоков.

Воздействуют на область правого подреберья УЗ-излучателем с активной площадью головки 4 см². Контактная среда — вазелиновое масло. Методика лабильная (круговые массирующие движения). Интенсивность УЗ см. выше (в зависимости от типа дискинезии), продолжительность процедуры — 10 мин, курс лечения — 10–12 процедур, ежедневно или через день.

Электрофорез 5 % раствора новокаина, 10 % раствора магния сульфата

Электрофорез этих лекарственных веществ обладает болеутоляющим и спазмолитическим действием при сопутствующей гипертонической дискинезии желчевыводящих путей.

Используется сила тока — 6–15 мА, площадь электродов — 200 см². Анод располагается над областью правого подреберья, катод — симметрично сзади. Длительность процедуры — 15–20 мин, курс лечения — 10–12 процедур, через день.

Аппликации парафина, озокерита

В фазе ремиссии рекомендуются парафиновые, озокеритовые, электрогрязевые аппликации на область правого подреберья.

Аппликации улучшают кровоток, трофику тканей, обладают рассасывающим действием и способностью вызывать спазмолитический эффект при гипертонической дискинезии желчевыводящих путей.

Используют щадящий (митигированный) кюветно-аппликационный метод, аппликации парафина (или озокерита) накладывают на область правого подреберья и симметрично — со стороны спины справа. Температура парафина 42–45 °С.

Электрогрязевые аппликации

Электрогрязевые аппликации (гальваногрязь) накладывают на эпигастральную область при температуре лечебной грязи 38–40 °С, сила тока — 6–8 мА, продолжительность процедуры — 20–25 мин, курс лечения — 10 процедур, через день.

Иглорефлексотерапия

В. Б. Любовцев (1986) разработал методику иглорефлексотерапии при хроническом холецистите, подбор активных точек акупунктуры осуществляется с помощью модифицированного теста Акабане для выявления кожно-соматических структур («меридианов») с учетом биофизических показателей и порога болевой чувствительности.

Иглорефлексотерапия нормализует тонус желчевыводящих путей и состояние вегетативной нервной системы, оказывает болеутоляющий и положительный трофический, а также иммуномодулирующий эффекты.

Бальнеотерапия

Бальнеотерапия обычно применяется при хроническом холецистите в фазе ремиссии. Она положительно влияет на функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, различные виды обмена веществ, состояние тонуса желчевыводящих путей.

При сочетании хронического холецистита с гипотонической дискинезией желчевыводящих путей рекомендуются углекислые и жемчужные ванны, при сочетании с гипертонической дискинезией — радоновые, хвойные, сероводородные.

Лечение минеральными водами

Минеральные воды при хроническом холецистите обычно назначаются по мере стихания обострения, а также широко применяются в фазе ремиссии.

Минеральные воды увеличивают секрецию желчи печенью за счет водного компонента, уменьшая ее вязкость. После всасывания в желудочно-кишечном тракте минеральные соли поступают в печень и выделяются гепатоцитами в желчные капилляры, способствуя увеличению водной фазы желчи. Одновременно уменьшается обратное всасывание воды в жел-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

чных протоках, желчном пузыре, в связи с чем происходит «разжижение» желчи. При этом уменьшается ее застой, повышается тонус желчного пузыря, улучшаются обменные процессы в печени.

В минеральных водах присутствует сульфатный ион, который соединяется с натрием и магнием; благодаря этому минеральная вода приобретает желчегонное и холекинетическое свойства, улучшает коллоидную стабильность желчи и уменьшает вероятность образования желчных камней.

При сочетании хронического холецистита со снижением тонуса желчевыводящих путей наиболее показаны «Арзни», Березовские минеральные воды, «Боржоми», «Трускавец», «Баталинская», «Ессентуки» № 17. Эти воды назначаются комнатной температуры не более 500—600 мл в день.

При сочетании хронического холецистита с повышением тонуса желчевыводящих путей назначают «Славяновскую», «Смирновскую», «Ессентуки» № 4 и № 20, «Нарзан» № 7, температура воды 40—45 °С, количество воды в сутки от 0,5 до 1,5 стаканов 3 раза в день.

Время приема минеральных вод в зависимости от приема пищи обусловлено состоянием секреторной функции желудка (при сниженной секреции — за 30 мин до еды, при повышенной — за 1,5 ч до еды).

Лечение сопутствующей патологии органов пищеварения

Больные хроническим холециститом часто имеют хронический панкреатит, язву гастродуоденальной зоны, дисбактериоз кишечника. Лечение этих заболеваний предупреждает обострение хронического холецистита и изложено в соответствующих главах Руководства. Особое внимание следует уделять лечению хронического панкреатита (в том числе рациональному применению ферментных препаратов) и дисбактериоза кишечника.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение хронического холецистита проводится только в фазе ремиссии. Больные направляются на бальнеогрязевые курорты: Ессентуки, Железноводск, Боржоми, Джермук, Трускавец, Ижевские минеральные воды, Друскининкай, Моршин и другие, а также в санатории местного значения, где имеются минеральные воды близкого состава.

Показанием для направления на санаторно-курортное лечение служит хронический некалькулезный холецистит (не ранее чем через 2—4 месяца после обострения) при отсутствии желтухи, холангита.

Основными лечебными факторами на курортах являются: лечебное питание, фитотерапия, минеральные воды, физиотерапия, аппликации лечебных грязей (иловых, сапропелевых, торфяных), бальнеотерапия, специальные комплексы лечебной физкультуры.

Диспансеризация

Все больные хроническим холециститом должны состоять на диспансерном учете у участковых терапевтов.

Основные *задачи* диспансеризации:

- регулярное (1—2 раза в год) контрольное обследование у врача;
- многофракционное дуоденальное зондирование с оценкой типа нарушения моторной функции желчевыводящих путей и биохимическим анализом желчи — 1 раз в год;
- проведение по показаниям УЗИ желчевыводящих путей, холецистографии, ФГДС и исследования секреторной функции желудка, ректороманоскопии;
- проведение 1—2 раза в год общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови;
- санация полости рта и носоглотки;
- направление больных в санатории-профилактории, на санаторно-курортное лечение;
- направление больных на лечебное питание в диетические столовые, в кабинет ЛФК;
- проведение санитарно-просветительной работы, борьба с курением, употреблением алкоголя, пропаганда рационального питания и здорового образа жизни;
- по показаниям — трудовая экспертиза, трудоустройство больных (вопрос решается вместе с представителями администрации и профсоюзной организации);
- профилактическое лечение хронического холецистита.

Профилактическое лечение включает соблюдение диеты, режима питания. Пищевой рацион должен обладать желчегонным действием, содержать оптимальное количество растительных жиров (растительное, оливковое), белков, витаминов, много растительной клетчатки (овощи, фрукты, пшеничные отруби). Питание должно быть регулярным и дробным (3—4 раза в день),

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

с большим количеством жидкости, ограничением легко усвояемых углеводов.

Профилактическое лечение предусматривает также регулярное занятие ЛФК с включением упражнений для брюшного пресса и диафрагмы, способствующих опорожнению желчного пузыря.

С профилактической целью в период ремиссии назначается курс приема минеральных вод, а также по показаниям физиотерапевтическое лечение для нормализации моторной функции желчевыводящих путей.

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

53 Лечение первичного склерозирующего холангита, иммуноглобулин G4-ассоциированного холангита и генетических холестатических болезней печени

Лечение первичного склерозирующего холангита

Первичный склерозирующий холангит — хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, склерозированием, обтурацией и уменьшением количества внутри- и внепеченочных желчных протоков, синдромом холестаза, приводящее в конечном итоге к развитию билиарного цирроза печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью, а нередко и к холангиоцеллюлярной карциноме.

Код по МКБ-10 — K83.0 Холангит.

Распространенность первичного склерозирующего холангита составляет 2–7 случаев заболевания на 100000 населения. Чаще болеют мужчины, преимущественно некурящие.

Первичный склерозирующий холангит ассоциируется с различными заболеваниями, в развитии которых огромное значение играют аутоиммунные процессы. В 90 % случаев первичный склерозирующий холангит сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (чаще всего — с неспецифическим язвенным колитом, реже — с болезнью Крона). Возможны ассоциации с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, аутоиммунная гемолитическая анемия, узелковый панартериит и др.), а также с саркоидозом, целиакией. У 6-30% больных может развиться холангиокарцинома.

Этиология первичного склерозирующего холангита окончательно не установлена и до сих пор считается неизвестной. В качестве этиологических факторов продолжают обсуждаться токсические влияния (всасывание токсинов в кишечнике при его воспалительных заболеваниях), инфекции (цитомегаловирус, реовирус). Определенная роль в развитии заболевания принадлежит семейной и генетической предрасположенности. Установлена прямая взаимосвязь с гаплотипами HLA B8, DR 3, DRW 52 (в 100 % случаев), DR 2. Наибольший риск развития первичного склерозирующего холангита характерен для лиц с гаплотипом Cw*0701-B8-DRB1*0301.

Первичный склерозирующий холангит рассматривается как аутоиммунное заболевание. Предполагается, что под влиянием неизвестного этиологического фактора у генетически предрасположенных лиц происходит повреждение желчных протоков, вследствие чего их эпителиальные клетки воспринимаются как чужеродные, становятся аутоантигенами, что запускает аутоиммунные механизмы и разрушение и склерозирование желчных протоков. Доказательствами ведущей роли аутоиммунных механизмов в развитии первичного склерозирующего холангита являются следующие факторы:

- скопление в воспалительных инфильтратах портальных трактов Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, преобладание в инфильтратах Т-хелперов над Т-супрессорами;
- гипергаммаглобулинемия с преобладанием Ig M;
- повышение концентрации циркулирующих аутоиммунных комплексов;
- активация системы комплемента;
- обнаружение циркулирующих в крови аутоантител, в первую очередь, атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител, значительно реже — антинуклеарных антител (у 6–35 % больных) и антител к гладкой мускулатуре (у 11–60 % больных);
- сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

В настоящее время большое диагностическое значение придается определению атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител.

Как известно, различают 3 подтипа антител против цитоплазматических антигенов нейтрофильных лейкоцитов (ANCA):

- c-ANCA – встречаются при гранулематозе Вегенера, антигеном-мишенью является протеиназа-3;
- классические антитела p-ANCA – определяются при гломерулонефрите, антигеном-мишенью является миелопероксидаза;
- атипичные p-ANCA – антиген-мишень не известен.

Именно атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (атипичные p-ANCA) признаются диагностическими маркерами первичного склерозирующего холангита и определяются при этом заболевании у 65–87 % больных. Однако следует отметить, что атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела обнаруживаются также у 60–90 % больных язвенным колитом, у 5–20 % больных болезнью Крона, у 50–96 % больных аутоиммунным гепатитом (но при аутоиммунном гепатите эти антитела состоят из IgG1, а при первичном склерозирующем холангите — из IgG1 и IgG3). В отличие от первичного склерозирующего холангита, при первичном билиарном циррозе печени атипичные антинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела обнаруживаются в крови очень редко — всего лишь в 5–30 % случаев.

Антигены, против которых вырабатываются атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, неизвестны. Предполагается, что это могут быть катепсин G, каталаза, α-энолаза, лактоферрин или особый протеин с массой 50 кДа, расположенный по периферии ядра нейтрофилов. Патогенетическая роль атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител при первичном склерозирующем холангите окончательно не доказана.

Большую роль в развитии первичного склерозирующего холангита играет усиление апоптоза холангиоцитов. Апоптоз холангиоцитов активируется Т-лимфоцитами и поддерживается уменьшением количества глютатиона и снижением экспрессии онкогена bcl2 во внутрипеченочных желчных протоках. Прогрессирование фиброза желчных протоков связано, вероятно, не только с воздействием повреждающего фактора (пока неизвестного), но также и со следующими механизмами:

- экспрессией на клеточной мембране холангиоцитов адгезивных молекул;
- продукцией цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины 6 и 8) и ростовых факторов (трансформирующего ростового фактора-бета и др.).

Патогенез первичного склерозирующего холангита можно представить следующим образом (рис. 53.1).

Патоморфологические стадии заболевания

Патоморфологические изменения в печени не являются строго специфичными, но, как правило, позволяют заподозрить наличие первичного склерозирующего холангита (ПСХ).

Различают 4 стадии первичного склерозирующего холангита по Ludwig:

1 стадия

Отек в перипортальных полях, умеренные воспалительные инфильтраты, рыхлые волокна соединительной ткани, сдавление соединительнотканными волокнами желчных протоков, возможна деструкция эпителия. В перипортальных инфильтратах скопление В- и Т-лимфоцитов, преобладание Т-хелперов. Возможно обнаружение в ткани печени цитокина фактора некроза опухоли-β, реже — фактора некроза опухоли-α и интерферона-γ. Иммуногистохимический анализ выявляет экспрессию эпителиоцитами желчных протоков антигенов HLA II класса. Все указанные изменения не выходят за пределы пограничной пластинки печеночной дольки.

2 стадия

Изменения сходны с изменениями в 1 стадии, но значительно более выражены, возможны ступенчатые некрозы, компрессия и деструкция желчных протоков более выражены, волокна соединительной ткани проникают из портальных полей в печеночную дольку. Указанные изменения распространяются за пределы терминальной пластинки.

3 стадия

Септальная стадия — формирование септального фиброза в печеночных дольках (они разделяются соединительнотканными мостиками, проникаю-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

щими из перипортальных пространств); наблюдаются выраженные изменения желчных протоков, их атрофия, склерозирование.

4 стадия

Картина сформировавшегося билиарного цирроза печени с нарушением структуры печеночных долек, появлением узлов регенерации; желчные протоки полностью облитерированы, вокруг них циркулярно расположены соединительнотканные волокна.

В ткани печени больных первичным склерозирующим холангитом и первичным билиарным циррозом печени часто обнаруживается избыточное отложение меди (вторичная перегрузка медью).

Диагностические критерии

Диагностические критерии первичного склерозирующего холангита представлены в табл. 53.1.

В рекомендациях Европейского Общества по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009) приводятся следующие основные положения по диагностике первичного склерозирующего холангита:

1. Диагноз ПСХ ставится у пациентов с биохимическими маркерами холестаза, необъяснимого другими причинами, когда магнитнорезонансная холангиопанкреатография (МРХП) выявляет типичные признаки, а причины вторичного склерозирующего холангита исключены (II-2/B1). Пункционная биопсия печени у таких пациентов не является необходимой для диагностики ПСХ, но позволяет оценить активность и стадию заболевания.
2. Биопсия печени должна быть выполнена для диагностики ПСХ малых протоков, когда магнитнорезонансная холангиопанкреатография не выявляет изменений (III/C2). Биопсия печени может быть также полезна при

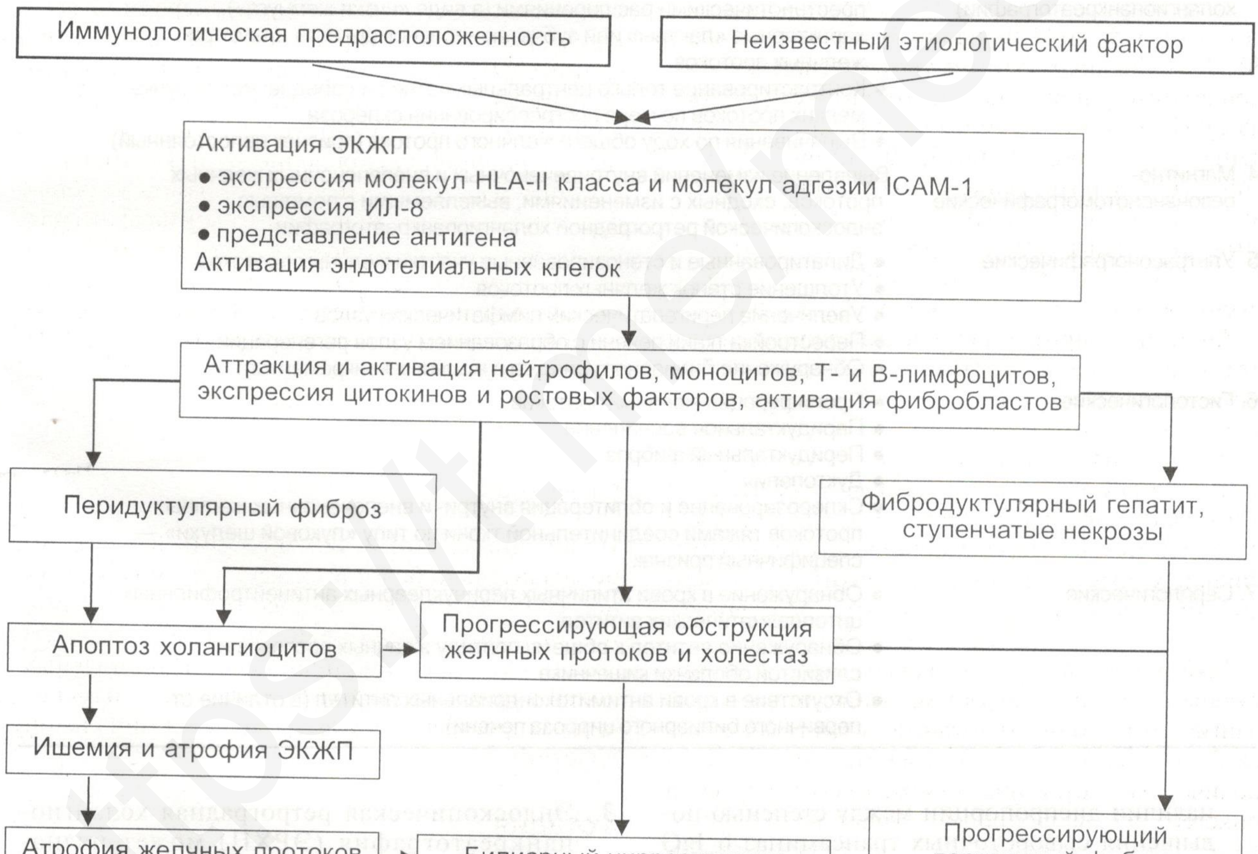


Рис. 53.1. Патогенез первичного склерозирующего холангита.
Примечание: ЭКЖП — эпителиальные клетки желчных протоков.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 53.1. Диагностические критерии первичного склерозирующего холангита

Признаки	Подтверждающие критерии
1. Клинические	• Наличие верифицированного неспецифического язвенного колита или болезни Крона • Различные сопутствующие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, узелковый периартериит и др.) • Синдром холестаза и его осложнения (упорный кожный зуд, желтуха, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, остеопороз) • Гепатомегалия • Развитие специфических осложнений (бактериального холангита, желчнокаменной болезни, стриктуры желчных протоков, холангиокарциномы)
2. Лабораторные	• Увеличение содержания в крови ферментов-маркеров синдрома холестаза (уровень щелочной фосфатазы превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза в течение 6 месяцев; высокие уровни в крови γ-глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы, лейцинаминотрансферазы) • Увеличение содержания в крови билирубина • Увеличение в крови IgM и γ-глобулинов • Возможно повышение содержания в крови меди и увеличение ее экскреции с мочой
3. Холангиографические (при ретроградной холангиопанкреатографии)	• Множественные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных ходов • Чередование участков стенозирования желчных протоков с престенотическими расширениями (в виде «нитки жемчуга»), характерные «лакуны» или зубчатая неравномерность диаметра желчных протоков • Контрастирование только центральных ветвей и «обеднение» рисунка мелких протоков по мере прогрессирования склероза • Выпячивания по ходу общего желчного протока (признак непостоянный)
4. Магнитно-резонанснотомографические	Выявление изменений внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, сходных с изменениями, выявляемыми с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии
5. Ультрасонографические	• Дилатированные и стенозированные участки желчных протоков • Утолщение стенок желчных протоков • Увеличение перигепатических лимфатических узлов • Перестройка ткани печени с образованием узлов регенерации • Обнаружение билиарного сладжа и желчных конкрементов
6. Гистологические	• Пролиферация желчных протоков • Перидуктальное воспаление • Перидуктальный фиброз • Дуктопения • Склерозирование и облитерация внутри- и внепеченочных желчных протоков тяжами соединительной ткани по типу «луковой шелухи» — специфичный признак
7. Серологические	• Обнаружение в крови атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител • Обнаружение антител к общему пептиду желчных протоков и слизистой оболочки кишечника • Отсутствие в крови антимитохондриальных антител (в отличие от первичного билиарного цирроза печени)

наличии диспропорции между степенью повышения сывороточных трансаминаз и IgG для распознавания дополнительных или альтернативных патологических процессов (III/C1).

3. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХП) может назначаться:
 - при сомнительных результатах МРХП (III/C2): диагноз устанавливается на ос-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

новании типичных признаков при ЭРХП;
- у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом с отсутствием изменений при МРХП, но существенными клиническими подозрениями в отношении ПСХ (III/C2).

Лечебная программа

Лечебная программа при первичном склерозирующем холангите включает следующие мероприятия:

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание и витаминотерапия.
3. Медикаментозное лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания.
4. Эндоскопическая холангиопластика.
5. Лечение симптомов хронического холестаза.
6. Лечение бактериального холангита.
7. Дезинтоксикационная терапия.
8. Трансплантация печени.

Лечебный режим

Лечебный режим имеет большое значение в лечении первичного склерозирующего холангита, для которого характерно неуклонно прогрессирующее течение. Щадящий режим в некоторой степени способствует стабилизации патологического процесса. Физические нагрузки при первичном склерозирующем холангите должны быть ограничены и планироваться строго с учетом их индивидуальной переносимости. Желательно избегать также психоэмоциональных стрессовых ситуаций, так как они усиливают субъективные проявления заболевания, в частности, кожный зуд. Чем дольше срок существования первичного склерозирующего холангита и чем выраженнее нарушение функционального состояния печени, тем более щадящим должен быть режим больного.

Лечебное питание и витаминотерапия

Питание больного осуществляется в соответствии с принципами диеты № 5. Подробно диета № 5 изложена в главе «Лечение хронического гепатита». Однако необходимо учесть дополнительно некоторые особенности лечебного питания в связи с наличием синдрома выраженного холестаза.

При холестазе с резким уменьшением поступления желчи в кишечник целесообразно ограничить количество жира до 40—50 г/сут, причем предпочтение отдается растительному маслу.

При наличии стеатореи рекомендуется употребление маргаринов, которые содержат триглицериды со средней длиной цепи, так как их всасывание в кишечнике возможно даже без участия желчных кислот.

При синдроме холестаза нарушается всасывание жирорастворимых витаминов и развивается дефицит витаминов A, D, E, K. Необходимо проводить заместительную терапию этими витаминами. Можно применять указанные витамины внутрь вместе с едой. Несмотря на нарушенное всасывание в кишечнике, дополнительное применение даже внутрь может все-таки уменьшить их дефицит в организме. Однако более оправдано парентеральное применение витаминов.

Витамин $Д_2$ применяется внутрь в виде препарата эргокальциферола в дозе 3000 МЕ/сут (6 капель масляного раствора, в 1 мл содержится 25000 МЕ) или внутримышечно в дозе 100000 МЕ 1 раз в месяц.

Витамин Е назначается внутрь в дозе 250—300 мг в сутки (в виде капсул по 0,1 или 0,2 мл 50 % раствора в масле — 0,05 г или 0,1 г) или внутримышечно по 1 мл 30 % раствора (300 мг) 1 раз в сутки.

Витамин А назначается внутрь в дозе 25000—50000 МЕ 1—3 раза в неделю.

Удобно применять комбинированный препарат аевит, в 1 мл которого содержится витамина А 35 мг (т. е. около 100000 МЕ) и витамина Е 100 мг. Аевит можно применять внутримышечно по 1 мл 2—3 раза в неделю.

Викасол (синтетический аналог витамина К) применяется внутримышечно по 1 мл 1 % раствора 1 раз в день до нормализации протромбинового индекса, в последующем дозу можно снизить до 5 мг 1 раз в сутки (т. е. 0,5 мл 1% раствора).

Медикаментозное лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания

В качестве лекарственных препаратов, замедляющих прогрессирование первичного склерозирующего холангита, как правило, обсуждаются урсодезоксихолевая кислота, преднизолон, азатиоприн, метотрексат, колхицин, D-пеницилламин, циклоспорин А. В настоящее время назначение циклоспорина А, метотрексата, D-пеницилламина, колхицина не рекомендуется в связи с их неэффективностью (Leuschner, 2001). Таким образом, реально можно говорить

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

о применении лишь урсодезоксихолевой кислоты, преднизолона, азатиоприна.

Лечение урсодезоксихолевой кислотой

В настоящее время урсодезоксихолевая кислота является препаратом выбора в лечении любой стадии первичного склерозирующего холангита. Как указывалось ранее, урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту. Она образуется следующим образом. С желчью в кишечник поступает хенодезоксихолевая кислота, которая в кишечнике декарбоксилируется в 7-кето-литохолевую кислоту, которая далее уже в печени регидроксилируется в урсодезоксихолевую кислоту. Урсодезоксихолевая кислота составляет около 0,1–5 % от общего пула желчных кислот, является гидрофильной и нетоксичной. Механизм действия урсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите обусловлен следующими эффектами:

- иммуномодулирующий эффект — уменьшает экспрессию на поверхности эпителия желчных протоков и гепатоцитов антигенов HLA I и II классов и аберрантных ICAM-1, что в свою очередь предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, нормализует соотношение CD4/CD8 иммунокомпетентных клеток, то есть Т-хелперов и Т-супрессоров, способствует угнетению иммунопатологических реакций;
- гепатоцитопротективный и холангиоцитопротективный эффект — урсодезоксихолевая кислота предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, что блокирует активацию каспаз и апоптоз (запрограммированную клеточную смерть) гепатоцитов и клеток эпителия желчных протоков;
- стабилизация мембраны гепатоцитов — урсодезоксихолевая кислота встраивается в мембрану гепатоцитов, улучшает текучесть фосфолипидного слоя, стабилизирует структуру гепатоцитов и защищает их от повреждения;
- стимуляция экзоцитоза токсичных веществ из гепатоцита — урсодезоксихолевая кислота повышает поступление в гепатоциты ионов кальция и их освобождение из внутриклеточных депо — эндоплазматической сети и митохондрий, что ведет к активации протеинкиназы С и стимуляции экзоцитоза, в результате чего из гепатоцита удаляются токсичные желчные кислоты: дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, литохолевая и другие потенциальные токсины;
- желчегонный эффект — урсодезоксихолевая кислота ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, индуцирует богатый бикарбонатами холерез, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник;
- уменьшение литогенности желчи — урсодезоксихолевая кислота снижает синтез холестерина в печени, секрецию его в желчь, а также всасывание его в кишечнике, что снижает холато-холестериновый индекс желчи и способствует растворению холестериновых камней и предупреждает образование новых камней холестериновых;
- уменьшение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект — задерживает прогрессирование фиброза в печени.

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан, урсофальк) выпускается в капсулах по 0,25 г. Оптимальная доза урсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите 15–20 мг/кг массы тела в сутки. Эта доза равномерно распределяется на 2–3 приема (Leuschner, 2001). Суточная доза менее 10 мг/кг неэффективна. Лечение первичного склерозирующего холангита урсодезоксихолевой кислотой следует проводить практически пожизненно, прекращение лечения обязательно приводит к развитию рецидива заболевания. На фоне применения урсодезоксихолевой кислоты в указанных дозах наблюдается достоверное снижение в крови активности ферментов — маркеров холестаза, т. е. щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, а также маркера цитолиза гепатоцитов аланиновой аминотрансферазы. Во многих плацебо-контролируемых исследованиях отмечено также снижение концентрации билирубина в сыворотке крови. По данным Stiehl и соавт. (1997), при лечении урсодезоксихолевой кислотой значительно уменьшается активность воспалительного процесса в печени.

При назначении урсодезоксихолевой кислоты в высоких дозах (20–25 мг/кг/сут) отмечена положительная динамика гистологической картины и даже остановка гистологического прогрессирования заболевания (Mitchell и соавт., 2001). Конечно, положительная динамика касалась, прежде всего, степени воспалительного инфильтрата в перипортальных полях, выраженность изменений желчных протоков была меньшей. Разумеется, лечение урсодезоксихолевой кислотой не может устранить рубцовые изменения желчных протоков, их стенозирование. Поэтому важно начинать лечение как можно раньше. Существует также мнение о том, что лечение

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

урсодезоксихолевой кислотой может уменьшить риск развития холангиоцеллюлярной карциномы и частоту возникновения дисплазии эпителия слизистой оболочки толстой кишки и колоректального рака.

Т. Н. Лопаткина (2005) указывает на положительное влияние урсодезоксихолевой кислоты на выживаемость пациентов, кроме того, препарат тормозит скорость трансформации первичного склерозирующего холангита в билиарный цирроз печени. Однако не все исследователи согласны с тем, что урсодезоксихолевая кислота значительно уменьшает такие клинические симптомы первичного склерозирующего холангита, как кожный зуд и общая слабость.

Переносимость урсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите хорошая. Приблизительно у 2 % больных наблюдается диарея, которая в последующем проходит. Толерантность даже к высокой дозе урсодезоксихолевой кислоты (25–30 мг/кг/сут) хорошая (Harnois и соавт., 2001), применение этой дозы в течение 1 года достоверно улучшало биохимические и гистологические показатели при первичном склерозирующем холангите.

Комбинированная терапия урсодезоксихолевой кислотой, преднизолоном и азатиоприном

В 1991 г. были опубликованы результаты неконтролируемого исследования Schramm и соавт. по лечению больных первичным склерозирующим холангитом комбинацией урсодезоксихолевой кислоты, преднизолона и азатиоприна. Средняя длительность наблюдения составила 41 месяц. Авторы отметили значительное улучшение биохимических показателей крови (активность щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, аланиновой аминотрансферазы), гистологической картины печени (по данным пункционной биопсии печени) и холангиограммы. За время комбинированного лечения прогрессирование заболевания наступило лишь у 1 больного.

Авторы рекомендовали проведение комбинированной терапии следующим образом:

- урсодезоксихолевая кислота 500–750 мг в сутки;
- азатиоприн 1,0–1,5 мг/кг/сут;
- преднизолон 1,0 мг/кг/сут с последующим уменьшением дозы до 5–10 мг/сут.

Механизм действия преднизолона и азатиоприна, а также побочные эффекты этих препаратов описаны в разделе «Лечение аутоиммунного гепатита».

Лечение S-аденозил-L-метионином (гептралом)

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) является веществом, синтезируемым в печени из метионина и аденозина и распространенным во всех тканях организма. Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфатировании и аминопропилировании.

В этих реакциях адеметионин участвует или как донор метильной группы, или как индуктор определенных ферментов.

Участвуя в реакциях трансметилирования, в частности, в синтезе фосфатидилхолинов, адеметионин повышает подвижность и поляризацию мембран гепатоцитов, что ведет к улучшению функционирования транспортных систем желчных кислот, в том числе Na^+/K^+-АТФ-азного насоса.

Непосредственное участие адеметионина в реакциях транссульфирования приводит к следующим последствиям, чрезвычайно полезным для гепатоцита:

- увеличению синтеза глутатиона — основного детоксицирующего вещества (снижение в печени глутатиона ведет к уменьшению защищенности гепатоцита от свободных радикалов, различных токсинов и апоптоза);
- увеличению количества таурина (таурин участвует в конъюгации желчных кислот, снижение содержания таурина ведет к накоплению в гепатоцитах токсичных желчных кислот (сульфурированные желчные кислоты защищают мембраны гепатоцитов от повреждающего влияния несульфурированных желчных кислот).

Адеметионин участвует также в реакциях аминопропилирования, т. е. в переносе аминопропильной группы к полиаминам путресцину, спермину и спермидину, которые играют существенную роль в структуре и функции рибосом гепатоцитов. В результате реакций аминопропилирования увеличивается способность гепатоцитов к восстановлению и пролиферации.

Участие адеметионина в перечисленных биохимических реакциях, а также результаты научных исследований позволили обосновать применение адеметионина в гепатологии по следующим показаниям:

- лечение внутрипеченочного холестаза;
- защита гепатоцитов от повреждающего действия гепатотоксических веществ, алкоголя, наркотиков, лекарственных препаратов, ин-

3 Зак. 3001

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

фекционных агентов (гепатопротекторное действие).

Кроме того, адеметионин обладает антидепрессантным действием, уменьшает выраженность астенического синдрома.

S-аденозил-L-метионин (адеметионин, гептрал) выпускается в таблетках по 0,4 г и во флаконах, содержащих 400 мг лиофилизированного порошка адеметионина, который растворяется с помощью специального растворителя (прилагаются ампулы по 5 мл).

В исследованиях Manzillo и соавт. (1992), Frezza и Terpin (1992), С. Д. Подымовой (2001, 2006) установлено, что под влиянием адеметионина (гептрала) у большинства больных с внутрипеченочным холестазом (в том числе и при первичном склерозирующем холангите) уменьшаются выраженность кожного зуда, астенизации и биохимических критериев внутрипеченочного холестаза — уровня в крови щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, конъюгированного билирубина.

Рекомендуется применение гептрала следующим образом: 400—800 мг внутривенно или внутримышечно 1 раз в день в течение 2—3 недель, затем 2—4 таблетки в день в течение 8 недель. Переносимость препарата хорошая, побочные эффекты практически отсутствуют.

Завершая обсуждение лечения первичного склерозирующего холангита гептралом, следует отметить, что ему не присущ иммуномодулирующий эффект. Тем не менее, учитывая хорошую переносимость гептрала и некоторое уменьшение симптоматики холестаза, в том числе и кожного зуда, его можно рекомендовать для лечения первичного склерозирующего холангита.

Эндоскопическая холангиопластика

Эндоскопическая холангиопластика заключается в дилатации участков наиболее выраженного стенозирования желчных протоков (баллонная дилатация). Эта процедура может сопровождаться установкой стента на 8—10 дней. Эндоскопическая холангиопластика значительно уменьшает выраженность желтухи и других клинических и биохимических проявлений холестатического синдрома. После установки билиарного стента симптоматика билиарных стриктур исчезает на 29 месяцев (Van Thiel и соавт., 1995).

Большой интерес представляют исследования Stiehl и соавт. (1997), выполненные в Германии и Голландии, в которых больные наблюдались соответственно в течение 8 и 4 лет и которые показали, что при сочетанном применении эндоскопических дилатаций стенозированных желчных протоков и урсодезоксихолевой кислоты отмечаются статистически достоверные увеличение ожидаемой продолжительности жизни и удлинение периода их жизни без трансплантации печени. Монотерапия урсодезоксихолевой кислотой в контрольной группе такого эффекта не давала. Следует отметить, что после эндоскопической дилатации все-таки возможно повторное стенозирование желчных протоков, поэтому целесообразно проведение контрольной эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии с интервалом 6–12 месяцев.

Необходимо подчеркнуть, что эндоскопическая дилатация желчных протоков должна проводиться на фоне профилактического применения антибиотиков в течение 24 часов, что снижает риск возможного развития восходящего холангита.

Другие оперативные вмешательства, такие как различные варианты билиоэнтеральных дренирующих операций (внутрипеченочная холангиоеюностомия, наложение холедохо-еюно-кутанных фистул с установкой или без установки стента) сейчас не рекомендуется применять, так как они повышают риск развития послеоперационных инфекционных осложнений и летальность больных.

Лечение симптомов хронического холестаза

Основными клиническими признаками хронического холестаза являются:

- желтуха;
- ахоличный стул;
- интенсивный кожный зуд;
- нарушение всасывания жиров: стеаторея, похудание, гиповитаминозы (А — куриная слепота; D — остеопороз, остеомаляция; Е — мышечная слабость, у детей — поражение нервной системы; К — геморрагический синдром);
- ксантомы;
- гиперпигментация кожи;
- холелитиаз;
- при длительном существовании — билиарный цирроз печени.

Лечение желтухи и ахоличного стула

Желтуха и ахоличный стул уменьшаются под влиянием лечения урсодезоксихолевой кислотой.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 53.2. Основные препараты, рекомендуемые для лечения кожного зуда, и механизм их действия

Препарат	Суточная доза	Механизм действия
Урсодезоксихолевая кислота (урсосан)	15–20 мг/кг	Холеретическое действие, уменьшение содержания в крови желчных кислот (подробно о механизме действия см. в тексте)
Холестирамин	4–6 г/сут	Связывание пруритогенов в кишечнике и уменьшение их поступления в кровь, связывание и выделение токсичных желчных кислот
Холестипол	5–10 г/сут с постепенным возможным повышением до 16–30 г/сут	Механизм действия аналогичен механизму действия холестирамина
Налоксон	0,04 % раствор по 1 мл внутривенно 2–3 раза в сутки	Антагонист опиатных рецепторов в центральной нервной системе (блокирует преимущественно «мю-» и в меньшей степени другие опиатные рецепторы)
Налтрексон (налорекс)	50 мг (1 табл) внутрь	Механизм действия аналогичен налоксону, но наибольшее сродство имеет к «мю-» и «каппа-» опиатным рецепторам
Налмефен	4–8 мг внутривенно (2 мл= 2 мг 2–4 раза)	Антагонист опиатных рецепторов в центральной нервной системе
Ондасетрон (зофран)	Внутрь 4–8 мг 3 раза в сутки	Антагонист 5-HT_3-серотониновых рецепторов, уменьшает зуд, оказывает противорвотное действие
Рифампицин	150–450 мг/сут (1–3 капсулы) внутрь, возможно повышение дозы до 10 мг/кг	Индукция энзимов микросом гепатоцитов, что способствует ускорению сульфоксидации ди- и моногидроксилированных желчных кислот с последующим выведением их с мочой
Фенобарбитал	До 5 мг/кг внутрь	Индукция ферментов микросом гепатоцитов
Метронидазол	250 мг 3 раза в сутки в течение 1 недели	Улучшает метаболизм желчных кислот в кишечнике у больных с холестазом
Пропофол	До 15 мг в сутки внутривенно	Анестетик короткого действия, влияет на обмен опиоидов
S-аденозил-L-метионин (адеметионин, гептрал)	1,6–2,4 г/сут 600–800 мг внутривенно	Участвует в детоксикации токсичных метаболитов посредством реакций трансметилирования и повышает уровень эндогенных детоксицирующих веществ — цистеина, таурина, глютатиона
Терфенадин	60 мг/сут	Блокада H_1-периферических рецепторов

Лечение кожного зуда

Лечение кожного зуда — одна из наиболее актуальных проблем первичного склерозирующего холангита. Кожный зуд резко ухудшает качество жизни.

Основные препараты, рекомендуемые в настоящее время для лечения кожного зуда, и механизм их действия представлены в табл. 53.2.

Не все препараты, приведенные в табл. 53.2, одинаково эффективны в лечении кожного зуда. Т. Н. Лопаткина (2005) распределяет их следующим образом. В качестве препаратов 1 ряда рекомендуются фенобарбитал и рифампицин. Лечение этими препаратами проводится до получения эффекта, иногда достаточно длительно. При этом следует помнить о возможности гепатотоксического действия рифампицина.

К препаратам 2 ряда относят холестирамин, холестипол (эти препараты связывают пруритогены в просвете кишечника). Эффективность этих препаратов достигает 80–90 %. Следует помнить о возможности усиления стеатореи под влиянием лечения этими препаратами. Принимать холестирамин и холестипол следует короткими курсами за 1,5–2 часа до или после приема других лекарственных средств во избежание связывания их в кишечнике и уменьшения абсорбции.

К препаратам 3 ряда относятся антагонисты опиатных рецепторов, антагонист серотониновых рецепторов ондасетрон, гептрал, антагонист H_1-гистаминовых рецепторов терфенадин (в насто-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ящее время применяется редко в связи с выраженной токсичностью).

Leuschner (2001) приводит следующие рекомендации по лечению кожного зуда:

- препараты первого выбора — урсодезоксихолевая кислота, холестирамин, холестипол;
- препараты второго выбора — налоксон, налтрексон, ондасетрон;
- препараты третьего выбора — рифампицин, метронидазол, пропофол.

Если лечение кожного зуда лекарственными препаратами неэффективно, назначается плазмаферез 3 раза в неделю, далее 1 раз каждые 2 недели. Иногда бывает эффективно лечение преднизолоном. При абсолютной резистентности кожного зуда к лечению ставится вопрос о трансплантации печени.

Особенности лечения стеатореи

Как указывалось в разделе «Лечебное питание», необходимо ограничить употребление жиров до 40–50 г в сутки (в тяжелых случаях до 30 г), включить в рацион среднецепочечные триглицериды. Кроме того, необходимо обследовать больного на возможность наличия у него глютеновой энтеропатии (возможно сочетание первичного склерозирующего холангита и глютеновой энтеропатии); при ее выявлении назначается аглютеновая диета. Целесообразно применение ферментных препаратов (например, мезим-форте по 2 таблетки 3 раза в день во время еды).

Коррекция дефицита жирорастворимых витаминов

Дефицит жирорастворимых витаминов A, D, E, K корригируется путем применения этих витаминов внутрь или парентерально в зависимости от тяжести проявлений и выраженности стеатореи. Коррекция дефицита жирорастворимых витаминов изложена выше в разделе «Лечебное питание».

Особенности лечения остеопороза

Остеопороз развивается почти у $^1/_2$ больных первичным склерозирующим холангитом и создает высокий риск развития переломов.

Эффективного метода лечения остеопороза при этом заболевании не разработано.

При умеренно выраженной стеаторее возможно применение комбинированных препаратов кальция и витамина D_3 (например, кальций-D_3-никомед по 2 таблетки в день. 1 таблетка содержит 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг элементарного кальция, и 200 МЕ витамина D_3). Однако при выраженном остеопорозе целесообразна комбинированная терапия, включающая кальций-D_3-никомед и кальцитонин, который вводится подкожно по 50–100 МЕ/сут в течение 6 дней каждые 3 недели или интраназально 200 МЕ/сут. Под влиянием кальцитонина снижается активность остеокластов, и усиливается поступление кальция в костную ткань.

Возможно лечение алендроновой кислотой (фосамаксом) по 70 мг 1 раз в неделю. Препарат относится к бисфосфонатам и подавляет резорбцию костной ткани. Лечение алендроновой кислотой необходимо сочетать с приемом препаратов кальция и витамина D_3.

Подробно о лечении остеопороза см. в соответствующей главе Руководства.

Лечение бактериального холангита

Восходящий бактериальный холангит осложняет течение первичного склерозирующего холангита в 15–35 % случаев и проявляется болями в области печени, усилением желтухи, высокой температурой тела, ознобами. Большей частью бактериальный холангит развивается у пациентов с клинически значимыми билиарными стриктурами, которые чаще всего формируются в месте слияния правого и левого печеночных протоков, но могут также образоваться в общем печеночном и желчном протоках.

Лечение восходящего бактериального холангита проводится антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

В «Рациональной фармакотерапии заболеваний органов пищеварения» под ред. В. Т. Ивашкина (2003) рекомендуется проводить лечение холангитов следующим образом. Этиологическая антибактериальная терапия включает цефалоспорины, а также уреидопенициллины, которые при необходимости комбинируются с аминогликозидами:

- Цефотаксим внутримышечно 2,0 г 2 раза в сутки или цефтриаксон внутримышечно 2,0 г 2 раза в сутки

 +

- Мезлоциллин внутрь или внутримышечно 0,6–15,0 г в сутки или пиперациллин внутрь или внутримышечно 100–300 мг/кг/сут или азлоциллин внутрь или внутримышечно 12,0–1,0 г в сутки

 ±

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- Тобрамицин внутримышечно 3,0–5,0 мг/кг/сут;
- Метронидазол внутрь 1,5 г/сут или внутривенно капельно 0,5 г 3 раза в сутки (при наличии анаэробной микрофлоры).

Лечение указанными антибактериальными препаратами проводится до ликвидации инфекционного процесса в желчных путях. Выбор названных антибиотиков обусловлен преимущественным их влиянием на грамотрицательную флору, которая чаще всего вызывает развитие холангита.

Наряду с антибактериальной терапией следует обязательно проводить дезинтоксикационные мероприятия: инфузии жидкостей, электролитов, нередко — плазмаферез. При тяжелом течении холангита, недостаточной эффективности антибактериальной терапии производится срочная декомпрессия желчных путей с помощью следующих методов:

- эндоскопическая папиллосфинктеротомия;
- введение эндопротеза в общий желчный проток;
- чрескожно-чреспеченочная холангиостомия.

Дезинтоксикационная терапия

Выраженные клинические проявления первичного склерозирующего холангита сопровождаются синдромом интоксикации, в связи с чем целесообразно проведение дезинтоксикационной терапии. Она включает в себя следующие мероприятия:

- внутривенное капельное вливание изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера, 5 % раствора глюкозы, реамберина (см. главу «Лечение хронического гепатита»);
- проведение сеансов плазмафереза;
- применение гептрала (см. выше).

Пересадка печени

Трансплантация печени считается средством выбора в терминальной стадии первичного склерозирующего холангита, а также признается вообще единственным эффективным методом лечения этого заболевания.

Одним из важнейших вопросов, обсуждаемых при трансплантации печени, является своевременное определение показаний к ней, еще до развития терминальной стадии.

Leuschner (2001) приводит следующие основные показания к трансплантации печени при первичном склерозирующем холангите:

- осложненное течение заболевания (холелитиаз; рецидивы восходящего холангита, резистентные к лечению; кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода; асцит, рефрактерный к лечению, т. е. по сути уже стадия билиарного цирроза печени);
- III-IV стадия заболевания;
- подозрение на развитие холангиоцеллюлярной карциномы или ее наличие с размерами < 1 см;
- значительное снижение качества жизни, в частности, из-за кожного зуда, не поддающегося лечению;
- сочетание первичного склерозирующего холангита с неспецифическим язвенным колитом или болезнью Крона;
- прогрессирующая остеопатия;
- персистирующая желтуха с повышением уровня билирубина в сыворотке крови более чем в 5 раз по сравнению с нормой;
- больные должны быть не старше 60-65 лет.

По данным Harrison и соавт. (1994), 5-летняя выживаемость после трансплантации печени составляет 57–89 %, 10-летняя выживаемость — до 70 %. После трансплантации печени возможен рецидив первичного склерозирующего холангита, однако частота развития этого осложнения пока точно не изучена.

Современные представления о лечении первичного склерозирующего холангита в рекомендациях Европейского общества по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009) сформулированы следующим образом:

1. Согласно результатам проведенных исследований, УДХК в дозе 15-20 мг/кг/день улучшает результаты сывороточных печеночных тестов и суррогатные маркеры прогноза (I/B1), но не оказывает положительного влияния на выживаемость (III/C2). Ограниченная база данных пока не позволяет рекомендовать всеобщее применение УДХК при ПСХ.
2. В настоящее время имеются предположения, но ограничены доказательства в пользу приема УДХК с целью химиопрофилактики колоректального рака при ПСХ (II-2/C2). Применение УДХК может оказаться особенно перспективным в группах высокого риска (колоректальный рак в семейном анамнезе, предшествующие колоректальные новообразования, длительно существующий распространенный колит) (III/C2).
3. Кортикостероиды и другие иммунодепрессанты не показаны для лечения ПСХ у

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

взрослых, если только нет доказательств перекрестного синдрома (III/C2).

4. Стриктуры крупных желчных протоков с выраженным холестазом требуют билиарной дилатации. Установка билиарных стентов должна быть зарезервирована для случаев, когда дилатация стриктуры и билиарный дренаж не привели к удовлетворительным результатам (III/C2). В данной ситуации рекомендуется также профилактический прием антибиотиков (III/C1).
5. Пересадка печени рекомендуется пациентам с поздней стадией ПСХ (II-2/A1) и может рассматриваться у пациентов с доказанной дисплазией холангиоцитов или тяжелым рецидивирующим бактериальным холангитом (III/C2).

Предложения по наблюдению за больными ПСХ согласно рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009):

1. Тотальная колоноскопия с биопсией должна быть выполнена у больных ПСХ, у которых не установлен диагноз воспалительного заболевания кишечника (III/C1), обследование должно повторяться ежегодно (у отдельных больных каждые 2 года).
2. Ежегодное УЗИ для оценки состояния желчного пузыря (III/C2).
3. В настоящее время нет биохимических маркеров или визуализирующих методов, которые могли бы быть рекомендованы для раннего выявления холангиокарциномы. ЭРХП со «щеточным» забором материала для цитологического исследования (и/или биопсией) должна быть выполнена при наличии клинических показаний (III/C2).

Лечение иммуноглобулин G4-ассоциированного холангита (основные положения рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени», 2009)

Иммуноглобулин G4-ассоциированный холангит (IgG4-холангит) является недавно описанным билиарным заболеванием неизвестной этиологии, которое проявляется биохимическими и холангиографическими признаками, неотличимыми от ПСХ, частым вовлечением внепеченочных желчных путей, ответом на противовоспалительную терапию, часто ассоциируется с аутоиммунным панкреатитом и другими фиброзирующими процессами, характеризуется повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками желчных протоков и ткани печени (Bjornsson et al., 2007; Umemura et al., 2007; Zen et al., 2007; Chazale et al., 2008).

В отличие от ПСХ, IgG4-холангит не ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника.

Предварительные данные предполагают, что иммунопатогенез IgG4-холангита значительно отличается от других иммунообусловленных холестатических заболеваний, таких как ПБЦ и ПСХ, заметной экспрессией цитокинов, выделяемых Th2-хелперами и Т-регуляторными лимфоцитами. Средний возраст больных около 60 лет.

Недавно было предложено ставить диагноз IgG4-холангита, если у пациента с билиарными стриктурами во внутрипеченочных, проксимальных внепеченочных и/или внутрипанкреатических желчных протоках:

а) недавнее хирургическое вмешательство на поджелудочной железе или желчных путях или биопсия тела поджелудочной железы показали диагностические признаки аутоиммунного панкреатита или IgG4-холангита;

б) или имеются два из следующих критериев:

- повышенный сывороточный уровень IgG4;
- убедительные изменения поджелудочной железы, выявляемые при использовании визуализирующих методов;
- изменения других органов, включая склерозирующий сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз;
- гастроинтестинальная лимфаденопатия с инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками;
- >10 IgG4-позитивных плазматических клеток в биоптатах желчных протоков при микроскопии с большим увеличением и проявляется адекватный ответ на 4-недельный курс кортикостероидной терапии, что позволяет удалить стент без рецидива обструктивного холангита, довести сывороточный уровень печеночных тестов до величины <2 верхних границ нормы и снизить IgG4 и CA19-9.1.

Лечение IgG4-холангита

Иммуносупрессивная терапия оказывает заметное влияние на иммуновоспалительную актив-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ность при IgG4-холангите, описана полная долговременная ремиссия после трех месяцев лечения. Вместе с тем, длительное течение заболевания может повлиять на долгосрочный ответ, и ретроспективный анализ показывает, что пациенты с повреждением проксимальных экстрапеченочных и внутрипеченочных желчных протоков склонны к более высокому риску рецидива после окончания лечения.

Итак, кортикостероиды рассматриваются как средство выбора для начальной терапии, а азатиоприн в дозе 2 мг/кг/день может быть рассмотрен для лечения больных с проксимальными и внутрипеченочными стенозами и у больных после рецидива болезни во время или после кортикостероидной терапии. Лечение в течение 3 месяцев может быть достаточным для отдельных пациентов, но долговременная продолжительная терапия в низких дозах может понадобиться, когда активность болезни полностью не подавлена или болезнь рецидивировала.

Рекомендации:

1. IgG4-холангит является кортикостероид-чувствительным (II-2/C2) склерозирующим холангитом неизвестного иммунопатогенеза, который, в отличие от ПСХ, поражает чаще пожилых людей и имеет хороший долговременный прогноз после адекватного ответа на иммунодепрессантную терапию (II-2/C2).
2. Диагноз IgG4-холангита можно предположить у пациентов с холангиографическими признаками типичного склерозирующего холангита на основе
 а) гистологических признаков аутоиммунного панкреатита/ IgG4-холангита или
 б) классических визуализирующих признаков аутоиммунного панкреатита и повышенного уровня IgG4;
 в) двух диагностических биохимических, гистологических и визуализирующих критериев и адекватного ответа на 4-недельный курс кортикостероидной терапии, что позволяет удалить билиарный стент без рецидива обструктивного холестаза и довести сывороточные уровни печеночных показателей до величины <2 верхних границ нормы (III/C2).
3. Долгосрочная терапия IgG4-холангита кортикостероидами и/или азатиоприном может понадобиться после рецидива или при неадекватном ответе (III/C2).

Лечение генетических холестатических болезней печени (основные положения рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени», 2009)

Кистозно-фиброзная болезнь печени

Кистозно-фиброзная болезнь печени (КФБП) выявляется у 27% больных муковисцидозом во время длительного наблюдения и характеризуется гепатомегалией, персистирующим повышением не менее двух печеночных сывороточных тестов, патологическими изменениями при УЗИ печени и может манифестировать неонатальным холестазом, печеночным стеатозом, фокальным или мультилобулярным циррозом печени.

Осложнения КФБП сегодня рассматриваются как вторичные и могут быть частой причиной смерти больных с муковисцидозом.

Диагностика

Диагностические критерии КФБП окончательно не разработаны.

Кистозно-фиброзно-зависимая гепатомегалия выявляется у 1/3 больных муковисцидозом и может быть обусловлена КФБП или быть следствием легочного сердца с застоем в печени.

Сывороточные печеночные показатели (ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубин) рекомендуется определять ежегодно у больных муковисцидозом. Повышение сывороточных печеночных тестов выше, чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы требует повторного контрольного исследования через 3-6 месяцев и при сохранении этих изменений необходима более тщательная оценка повреждения печени (протромбиновое время, альбумин) и исключения другой патологии печени (лекарственные вещества, токсины, инфекции, билиарная атрезия, желчнокаменная болезнь, дефицит антитрипсина, аутоиммунный гепатит, ПСХ или другие причины билиарной обструкции).

УЗИ может выявить такие признаки КФБП, как гепатомегалия или повреждение желчных протоков.

Биопсия печени дискуссионна, во многих случаях могут быть локальные очаги фиброза/цирроза печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение

Не существует терапии с доказанным благоприятным влиянием на долгосрочный прогноз при КФБП.

Рекомендуется рациональное питание у больных с холестазом для устранения витаминной недостаточности и мальабсорбции, но эффективность не доказана.

УДХК в дозах 20-30 мг/кг/сут полезна при стойко повышенных печеночных сывороточных тестах для стимуляции нарушенной билиарной секреции, для улучшения гистологических проявлений (через 2 года) и нутритивного статуса. Оптимальные дозы УДХК и их влияние на выживаемость при муковисцидозе являются доказанными.

Лечение осложнений цирроза печени не отличается от лечения других видов цирроза. Медикаментозное лечение портальной гипертензии β-блокаторами и/или эндоскопическое лечение варикозно расширенных вен является недостаточно изученным при КФБП, в то время как элективное хирургическое шунтирование у больных с портальной гипертензией увеличивает долгосрочную выживаемость в ряде случаев.

Исход трансплантации печени сравним с исходом трансплантации при конечной стадии других заболеваний печени.

Рекомендации:

1. КФБП поражает 1/3 больных муковисцидозом при длительном наблюдении, но точно не охарактеризована, она может распознаваться при выявлении гепатомегалии (III/C2, табл. 53.3), при ежегодных определениях сывороточных печеночных тестов (III/C2) и выявлении патологии при УЗИ печени (III/C2).
2. УДХК (20-30 мг/кг/сут) улучшает показатели сывороточных печеночных тестов и гистологических параметров (III/C1) при КФБП. Нет лекарственных средств с доказанным долгосрочным благоприятным влиянием при КФБП.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) включает группу из трех врожденных холестатических заболеваний, которые могут проявиться рано — после рождения или в молодом возрасте и быстро прогрессировать до конечной стадии. За развитие этих редких болезней ответственны мутации в каналикулярных транспортных генах.

ПСВХ типа 1 (прежнее название «болезнь Байлера») в типичных случаях проявляется в неонатальном периоде симптомами, характерными для патологии печени, и кожным зудом. Повышение сывороточных аминотрансфераз, билирубина и желчных кислот контрастирует с низким уровнем γ-ГТП (в противоположность билиарной атрезии и синдрому Алажиля — артериопеченочной дисплазии с холестазом). Гистологическое исследование печени выявляет фиброз, но отсутствует пролиферация билиарных трактов. У большинства пациентов развивается конечная стадия болезни печени в первой декаде жизни. При этой форме ПСВХ имеется мутация гена ATP8B1, кодирующего фосфолипидный обмен, что обусловливает экстрапеченочные проявления заболевания — диарею, панкреатит, дефекты физического развития, нарушение слуха.

ПСВХ типа 2 (ранее «синдром Байлера») проявляется подобно ПСВХ типа 1 в раннем детском возрасте клиническими и биохимическими признаками и симптомами прогрессирующего заболевания печени, но уровень γ-ГТП низкий. Гистологическое исследование выявляет портальное воспаление и гигантоклеточный гепатит. Электронно-микроскопическое исследование выявляет крупные (грубые) гранулы желчи при ПСВХ 1 типа и аморфную желчь при ПСВХ типа 2. ПСВХ типа 2 обусловлен мутацией гена ABCB11, который кодирует каналикулярную помпу, экспортирующую соли желчных кислот.

Течение ПСВХ типа 2 осложняется частым развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Пересадка печени — важнейший метод лечения.

ПСВХ типа 3 в типичных случаях проявляется в первые годы жизни детей прогрессирующим холестазом, описана манифестация болезни и развитие цирроза печени у взрослых. В противоположность типу 1 и типу 2, γ-ГТП обычно заметно повышена, гистологически — в дополнение к портальному воспалению и фиброзу/циррозу выявляется массивная пролиферация желчных ходов. ПСВХ типа 3 может ассоциироваться с внутрипеченочной желчнокаменной болезнью. ПСВХ типа 3 обусловлен мутацией гена ABCB4, который кодирует каналикулярный фосфолипидный транспортер.

Лечение

Нет лекарственных препаратов, благоприятно влияющих на длительный прогноз при ПСВХ. В детском возрасте рекомендуется добавление к рациону жирорастворимых витаминов и среднецепочечных триглицеридов.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 53.3. Категории и уровни доказательности в рекомендациях Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009)

Категории доказательности

Степень (класс)	Доказательство
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Нерандомизированные контролируемые исследования
II-2	Анализ когортных исследований или исследований «случай – контроль»
II-3	Многочисленные случаи, впечатляющие неконтролируемые наблюдения
III	Мнение авторитетных экспертов, описательные эпидемиологические исследования

Уровни доказательности

Доказательность	Описание	
Уровень высокий	Очень малая вероятность того, что дальнейшие научные исследования изменят наше доверие к оценке эффекта	A
Уровень умеренный	Дальнейшие научные исследования способны существенно повлиять на наше доверие к оценке эффекта и могут изменить оценку	B
Уровень низкий	Дальнейшие научные исследования способны оказать очень сильное влияние на наше доверие к оценке эффекта и способны изменить оценку. Неясно, каковы будут изменения оценки	C

Рекомендации

Надежные	Факторы, определяющие надежность рекомендации, включали качество доказательств, оценку исходов и стоимости лечения	1
Ненадежные	Вариабельность предпочтений и оценок или бóльшая неопределенность. Рекомендация имеет низкую доказательность, высокую стоимость или ресурсоемкость	2

УДХК улучшает биохимические тесты у 50% больных с 3 типом ПСВХ, но не оказывает влияния при типах 1-м и 2-м.

Рифампицин может уменьшить зуд кожи.

В ряде случаев для уменьшения симптоматики при 1 и 2 типах ПСВХ применяли частичный отвод желчи.

Трансплантация печени рекомендуется на конечной стадии.

Рекомендации

1. ПСВХ типа 1, 2, 3 — редкие прогрессирующие хронические холестатические болезни раннего детского возраста и взрослых. ПСВХ 1-го и 2-го типа характеризуются низким уровнем γ-ГТП, выраженным кожным зудом и различными экстрапеченочными проявлениями.
2. Нет лекарственных препаратов, благоприятно влияющих на долгосрочный прогноз ПСВХ (III/2C). УДХК улучшает сывороточные печеночные тесты у части больных ПСВХ (III/C2). Рифампицин может уменьшить кожный зуд (III/C2). Частичный отвод желчи показал благоприятное влияние на клинические и биохимические проявления при ПСВХ 1 типа и ПСВХ 2 типа (III/C2). Трансплантация печени рекомендуется на конечной стадии болезни (III/B1).

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) — типы 1-й и 2-й — острые холестатические болезни юношей и взрослых, представляющие доброкачественные формы ПСВХ 1-го и 2-го типов, чаще всего обусловленные смешанной мутацией генов ATP8B1 и ABCB11.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ДРВХ характеризуется острыми эпизодами холестаза, желтухи и тяжелого кожного зуда, обусловленными неизвестными факторами, которые через несколько недель или месяцев полностью исчезают, чтобы появиться снова после бессимптомного периода от нескольких месяцев до нескольких лет. ДРВХ 1 типа, подобно ПСВХ 1-го типа, может сопровождаться панкреатитом, в то время как ДРВХ 2-го типа сопровождается желчными камнями.

Описан фиброз печени в случае ДРВХ, указывающий на взаимосвязь между ДРВХ и ПСВХ в отдельных случаях.

Не существует эффективной медикаментозной терапии ДРВХ. УДХК и рифампицин, согласно отдельным сообщениям, могут повлиять на течение ДВРХ, так же как назобилиарный дренаж.

Рекомендации

1. ДРВХ характеризуется острыми эпизодами холестаза, желтухи и тяжелого кожного зуда, которые через несколько недель или месяцев полностью проходят (III/C1).
2. Лечения ДРВХ, обоснованного научными доказательствами, не существует. Лечение УДХК рифампицином или назобилиарным дренажом уменьшает в эксперименте проявление болезни (III/C2).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

54 Лечение первичного билиарного цирроза печени

Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) — хроническое аутоиммунное, воспалительное гранулематозное деструктивное заболевание междольковых и септальных желчных протоков с постепенным разрушением внутрипеченочных желчных протоков (дуктопенией), развитием персистирующего холестаза, цирроза печени и печеночной недостаточности в терминальной стадии заболевания.

Заболеваемость составляет в среднем 4–15 случаев на 1 млн человек (С. Д. Подымова, 2005). Распространенность заболевания колеблется от 19–150 больных на 1 млн взрослого населения (С. Д. Подымова, 2005) до 40–400 на 1 млн человек (M. M. Kaplan, M. E. Gershwin, 2005).

Этиология

Этиология первичного билиарного цирроза печени неизвестна, поэтому этиологического лечения этого заболевания не существует. Предполагается определенная этиологическая роль следующих факторов:

- генетических факторов и наследственной предрасположенности;
- бактерий и вирусов;
- факторов внешней среды.

Роль генетических факторов и наследственной предрасположенности

Роль генетических факторов и наследственной предрасположенности в развитии первичного билиарного цирроза печени доказывают следующие данные:

- семейные случаи заболевания (1–7 %);
- наличие конкордантности в отношении ПБЦ у монозиготных близнецов — 3 % (Selmi, 2004);
- слабовыраженная ассоциация заболевания с HLA-антигенами DR8-DQB1*0402, DRw8, DRB1*0501 (Mullarkey et al., 2005; Seki et al., 1993) преимущественно у японцев и китайцев;
- распространенность ПБЦ среди родственников больных I степени родства составляет 4–6 %.

Роль бактерий и вирусов

Обсуждается возможная роль микобактерий, кишечной палочки, палочки мышиного типа, вирусов (энтеровирусы, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус). Наибольшее значение придается *Escherichia coli* и грамотрицательной бактерии *Novosphingobium aromaticivorans*.

Доказательства роли *Escherichia coli*:

- повышенная частота инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, у больных ПБЦ;
- антитела к комплексу пируватдегидрогеназы, обнаруживаемые у больных ПБЦ, реагируют с аналогичным ферментным комплексом *Escherichia coli*.

Роль бактерий *Novosphingobium aromaticivorans:*

- эта бактерия широко распространена в окружающей среде, имеет 4 липоиловых молекулы, сходные с человеческими липоилированными аутоантигенами;
- у пациентов с ПБЦ титры антител к липоильным молекулам *Novosphingobium aromaticivorans* в 1000 раз превышают титры антител к липоильным молекулам *Escherichia coli* (Gershvin et Kaplan, 2005);
- эти же антитела обнаруживаются у больных с ПБЦ даже на самых ранних стадиях болезни, а также при отсутствии четкой клинической картины ПБЦ;
- указанные обстоятельства объясняются антигенным сходством бактерий *Novosphingobium aromaticivorans* и пируватдегидрогеназного комплекса E2 митохондрий внутрипеченочных желчных протоков.

Роль химических веществ

В редких случаях причиной ПБЦ могут быть химические вещества, поступающие в организм из внешней среды. Речь идет прежде всего о галогенизированных углеводах и прежде всего — об эфире бромогексаноата, который широко распространен в природе, а также содержится в пестицидах и детергентах. Галогенизированные углеводы сходны с комплексом пируватдегидрогеназы и в связи с этим могут быть причастны к развитию первичного билиарного цирроза печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Патогенез первичного билиарного цирроза печени

Первичный билиарный цирроз печени развивается под влиянием следующих основных патогенетических факторов.

1. *Аутоиммунное воспаление междольковых и септальных желчных протоков.*

В реализации этого патогенетического фактора ведущую роль играют аутоиммунные процессы и появление антимитохондриальных антител, направленных против компонентов внутренней мембраны митохондрий внутрипеченочных желчных протоков.

Антигенами для антимитохондриальных антител являются члены семейства оксигеназных комплексов для 2-оксокислот (Gershwin et al., 2000):

- E2 единица (дигидролипоилацетилтрансфераза) комплекса пируватдегидрогеназы;
- дегидрогеназный комплекс для 2-оксокислот с разветвленной цепью;
- дегидрогеназный комплекс кетоглутарата;
- дигидролипоамидный дегидрогеназасвязывающий белок.

Все эти 4 аутоантигена имеют значительное сходство, располагаются во внутреннем митохондриальном матриксе, содержат липоевую кислоту и участвуют в окислительном фофорилировании, катализируют окислительное декарбоксилирование кетокислот.

Основным антигеном, имеющим наибольшее значение в развитии аутоиммунного воспаления междольковых и септальных желчных протоков, является E2 единица (дигидролипоилацетилтрансфераза) комплекса пируватдегидрогеназы, против которой вырабатываются соответствующие антитела.

Аутоиммунные реакции сопровождаются скоплением и активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов во внутрипеченочных желчных протоках и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что и обусловливает развитие воспаления.

У больных первичным билиарным циррозом печени обнаруживаются также антитела к другим митохондриальным антигенам (не только к E2 единице), антинуклеарные, антитиреоидные, антитромбоцитарные антитела, а также антитела к рибонуклеопротеиновому антигену Ro и др. Частота обнаружения антимитохондриальных и антиядерных (антинуклеарных) антител представлена в табл. 54.1.

Аутоантитела к антигенам ядра выявляются примерно у 50 % больных с первичным билиарным циррозом печени и нередко также у пациентов, не имеющих антимитохондриальных антител. Наиболее часто антитела формируют кольцо вокруг ядра, а также множество пятен, сформированных аутоантителами к GP 210 и нуклеопорину 62 в области нуклеопор, а также ядерному белку sp 100. Подобное расположение антител чрезвычайно специфично для ПБЦ (H. Worman, J. Courvalin, 2003).

2. *Экспрессия эпителиальными клетками желчных протоков антигена HLA II класса — HLA-DR и фактора B1/B7* способствует развитию аутоиммунных реакций и цитотоксичности Т-лимфоцитов.
3. *Повышенная экспрессия в межлобулярных дуктулах молекул межклеточной адгезии*, что вызывает увеличение адгезии лимфоцитов к клеткам желчных протоков и их повреждение.

Таблица 54.1. Виды антител и частота их обнаружения у больных первичным билиарным циррозом печени (Jones, 2007)

Группа антител	Антиген	Частота обнаружения (%)
Антимитохондриальные	ПДК-Е2	95
	ПДК-Е3СБ	95
	ПДК-Е1а	40–60
	ПДК-Е1β	10
	ОГДГ-Е2	40–90
	ДКРЦ-Е2	10
Антиядерные	gp 210	10–40
	Sp 100	10–30
	p 62	20–30
	Центромеры рецептор ламина В	10
		2

ПДК — пируватдегидрогеназный комплекс; ПДК-Е3СБ-ПДК-3 — энзим связывающий белок; ОГДГ-Е2 — оксоглютаратдегидрогеназа Е2-единицы: ДКРЦ-Е2 — дегидрогеназный комплекс для 2-оксокислот с разветвленной цепью.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

4. *Повреждения, разрушения мелких внутрипеченочных желчных протоков и уменьшение их количества (дуктопения).*

Аутоиммунное воспаление и гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к прогрессирующему разрушению внутрипеченочных желчных протоков и дуктопении. Развитию этих процессов способствуют активация перекисного (свободнорадикального) окисления липидов и апоптоза эпителия желчных протоков.

5. *Нарушение экскреции и метаболизма желчных кислот.*

Повреждение эпителия внутрипеченочных желчных протоков и дуктопения нарушают экскрецию токсичных гидрофобных желчных кислот и билирубина, что приводит к поступлению их в перидуктулярные пространства. Эти токсичные соединения усугубляют дальнейшее повреждение эпителия внутрипеченочных желчных ходов и гепатоцитов, способствуют развитию воспалительных реакций, фиброза, формированию цирроза печени.

6. *Развитие фиброза и цирроза печени.*

Огромную роль в развитии фиброза и цирроза печени играют активация звездчатых клеток Ито, фиброзогенное влияние иммуновоспалительных процессов, провоспалительных цитокинов.

Звездчатые клетки или клетки Ито расположены в перисинусоидальном пространстве. В физиологических условиях клетки Ито находятся в состоянии покоя, представляют собой депо ретиноидов и секретируют противовоспалительный цитокин Ил-10, который снижает активность клеток Купфера. При повреждении печени и развитии фиброза клетки Ито активируются под влиянием веществ, продуцируемых макрофагами печени — клетками Купфера и эндотелиоцитами синусоидов (провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, перекисей, оксида азота, тромбоцитактивирующего фактора, трансформирующего фактора роста, активатора плазминогена), превращаются в миофибробласты, которые вырабатывают внеклеточный матрикс (различные типы коллагена) и неколлагеновые компоненты (ламинин, эластин, протеогликаны, фибронектин и др.).

Патоморфология первичного билиарного цирроза

Выделяют 4 патоморфологических стадии первичного билиарного цирроза печени:

I — хронический негнойный деструктивный холангит;

II — пролиферация холангиол и перидуктальный фиброз, уменьшение количества междольковых и септальных желчных протоков по мере их разрушения;

III — фиброз стромы при наличии большого количества воспалительных инфильтратов в паренхиме печени;

IV — билиарный цирроз печени.

Патогенетические и патоморфологические особенности первичного билиарного цирроза печени необходимо учитывать при лечении. Приступая к лечению первичного билиарного цирроза печени, врач должен тщательно проанализировать клиническую симптоматику заболевания и быть уверенным в диагнозе.

Основные клинические проявления первичного билиарного цирроза печени

Болеют преимущественно женщины, чаще в возрасте 35–50 лет, мужчины болеют редко.

Начальная стадия

Кожный зуд — самый характерный симптом начального периода ПБЦ, обусловлен накоплением в крови желчных кислот и пруритогенов и раздражением ими кожных нервных окончаний, имеет следующие особенности:

- вначале может быть непостоянным, затем становится постоянным, мучительным;
- успокаивается ночью и после теплой ванны;
- чаще всего сочетается с желтухой, но у некоторых больных он предшествует желтухе, которая может появиться спустя лишь несколько месяцев и даже лет;
- сопровождается расчесами, нередко инфицированием, лихенизацией кожи (утолщение, огрубление, подчеркнутость ее рисунка).

Характерный признак заболевания — *ксантелазмы*, они наблюдаются у 20–35 % больных, обусловлены отложением холестерина; представляют собой возвышающиеся над кожей образования желтого цвета мягкой консистенции; локализуются преимущественно в области верхних век, но могут обнаруживаться также на ладонях, груди, спине, разгибательной поверхности локтей, коленных суставов, ягодицах.

Темно-коричневая пигментация кожи имеется у 55–60 % больных в начальной стадии болезни. Она обусловлена отложением меланина, появляется сначала в области лопаток, затем в об-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ласти разгибательной поверхности суставов и на остальных участках тела.

Медленно нарастающая *желтуха холестатического типа* — в раннем периоде ПБЦ встречается приблизительно у 50 % больных. Быстро нарастающая желтуха — прогностически неблагоприятный признак, свидетельствует о высокой активности и быстром прогрессировании заболевания.

У многих больных в начальном периоде определяются *внепеченочные проявления* — «печеночные ладони», «сосудистые звездочки» в начальном периоде ПБЦ встречаются очень редко (лишь у отдельных больных).

Гепатомегалия — характерный признак ПБЦ, выявляется у большинства больных. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2–3 см, она плотна, край ее гладкий, заострен.

Спленомегалия выявляется у 50–60 % больных, степень спленомегалии невелика, признаков гиперспленизма нет.

У многих больных имеются *неспецифические симптомы*: боли в области правого подреберья, в суставах, миалгии, диспепсические явления (отсутствие аппетита, тошнота, горечь во рту), возможно повышение температуры тела.

Развернутая стадия

Наиболее яркая клиническая картина первичного билиарного цирроза печени определяется *в развернутом периоде заболевания*. Больных беспокоит резко выраженная общая слабость, снижение массы тела, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до субфебрильной или фебрильной.

Чрезвычайно характерны изменения кожи и ее придатков:

- мучительный кожный зуд, следы многочисленных расчесов, которые могут инфицироваться;
- пигментированная кожа утолщается, грубеет, особенно в области ладоней и на подошвах, в далеко зашедшей стадии появляется плотный отек кожи (напоминающий склеродермию);
- часто очаги депигментации (напоминают витилиго), папулезная, везикулярная сыпь, после вскрытия пузырьков остаются корочки;
- возможна пигментация ногтей и утолщение их в виде часовых стеклышек, концевые фаланги пальцев кистей утолщаются в виде барабанных палочек;
- ксантелазмы, «печеночные ладони» и «сосудистые звездочки».

Отмечаются изменения печени и селезенки: печень значительно увеличена, плотна, край ее заострен, спленомегалия достаточно выражена, у некоторых больных развивается синдром гиперспленизма (панцитопения). В развернутой стадии билиарного цирроза печени часто наблюдается *синдром портальной гипертензии* (определяются варикозно расширенные вены пищевода и желудка, возможны кровотечения из них; у некоторых больных развивается асцит, однако он более характерен для терминальной стадии заболевания).

В развернутой стадии может появиться синдром мальабсорбции жирорастворимых витаминов D, A, K (вследствие нарушения секреции и экскреции желчи и атрофии ворсинок тонкого кишечника).

Дефицит витамина D имеет следующие основные проявления:

- развивается остеопороз, для которого характерны боли в суставах («билиарный ревматизм»), костях, ребрах, позвонках; патологические переломы, кифозы, обнаружение зон разрежения костной ткани на рентгенограммах костей (ребер, лопаток, таза, шейки ребра и др.).
- разрушается твердая пластина зубов, расшатываются и выпадают зубы.

Для *дефицита витамина A* характерны трофические нарушения кожи, увеличение ее сухости; нарушение зрения, а для *дефицита витамина K* — нарушение синтеза в печени протромбина и других прокоагулянтов, геморрагический синдром.

В развернутой стадии первичного билиарного цирроза печени часто наблюдаются следующие системные проявления:

- синдром Шегрена выявляется у 70–100 % больных;
- эндокринные нарушения — у женщин аменорея, дисменорея, у мужчин — нарушение функции яичек (снижение libido sexualis, половая слабость, редукция вторичных половых признаков, атрофия яичек, уменьшение размеров полового члена); гипофункция коры надпочечников, гипоталамуса, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет;
- поражение легких (диффузный пневмосклероз и фиброзирующий альвеолит);
- поражение почек (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит);
- нарушение функций системы пищеварения (хронический гастрит, дуоденит, дуоденостаз, гипотония тонкой кишки, хронический пан-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

креатит со снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы и стеатореей);
- увеличение периферических лимфоузлов.

Системные проявления обусловлены перекрестными иммунными реакциями (вследствие общности антигенов внутрипеченочных желчных протоков, слюнных желез, почек, других внутренних органов и эндокринных желез, и в связи с васкулитом различных органов).

Первичный билиарный цирроз может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, миастенией, аутоиммунным тиреодитом, СКВ, фиброзирующим альвеолитом, аутоиммунной тромбоцитопенией.

Описано также сочетание со злокачественными новообразованиями, раком молочной железы, шейки матки, желудка, мочевого пузыря, бронхов. У мужчин первичный билиарный цирроз печени может сочетаться с лимфогранулематозом, раком толстой кишки, предстательной железы.

Терминальная стадия

В *терминальной стадии* (стадии декомпенсированной печеночной недостаточности и портальной гипертензии) характерны следующие проявления:

- те же, что и во второй стадии, но значительно более выраженные и неуклонно прогрессирующие;
- выраженные явления декомпенсированной портальной гипертензии (асцит, отеки, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, геморроидальных вен);
- тяжело протекающий синдром мальабсорбции, истощение;
- поражение почек;
- возможно уменьшение и даже исчезновение кожного зуда;
- прогрессирование печеночной, гепаторенальной недостаточности, развитие тяжелой печеночной энцефалопатии.

Основные причины смерти: печеночная кома, кровотечения из варикозных вен пищевода, желудка.

Лабораторные данные при первичном билиарном циррозе печени

Общий анализ крови: анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз в периоде обострения заболевания, при развитии синдрома гиперспленизма — панцитопения.

Общий анализ мочи: протеинурия, билирубинурия, отсутствие в моче уробилина.

Анализ кала: реакция на стеркобилин слабоположительная или отрицательная, кал слабоокрашен или обесцвечен (ахолия).

Биохимический анализ крови: характерен биохимический синдром холестаза:

- гипербилирубинемия (преимущественно за счет конъюгированного билирубина); при полном прекращении оттока желчи гипербилирубинемия достигает 250–340 мкмоль/л;
- увеличение содержания в крови щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, гамма-глютамилтранспептидазы, желчных кислот (особенно литохолевой), меди, холестерина, бета-липопротеинов, фосфолипидов, НЭЖК, уменьшение содержания железа.

Синдром холестаза появляется уже на ранних стадиях ПБЦ. Повышена активность АЛТ, АСТ, увеличено содержание гамма- и бета-глобулинов, снижен уровень альбуминов.

Иммунологический анализ крови:

- снижение общего количества Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-супрессоров;
- повышение количества ЦИК;
- увеличение содержания IgM, нередко также IgA и IgG;
- обнаружение *антимитохондриальных антител* (АМА) уже на ранних стадиях болезни, титр АМА коррелирует со степенью активности, стадией и гистологическими проявлениями ПБЦ. АМА могут обнаруживаться даже на доклинической стадии и не исчезают в течение всей болезни;
- возможно обнаружение антител к тиреоглобулину, гладкой мускулатуре, ревматоидного фактора и др.

Инструментальные исследования

Данные инструментальных исследований играют большую роль в диагностике первичного билиарного цирроза печени.

Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей

Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей выявляет увеличение печени и селезенки, неизмененные крупные желчные протоки, возможно обнаружение камней в желчевыводящих путях (у 20–30 % больных).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Фиброгастродуоденоскопия

В стадии сформировавшегося цирроза печени обнаруживаются варикозно расширенные вены пищевода и желудка.

Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени выявляет соответствующие изменения в зависимости от патоморфологической стадии.

Стадия негнойного деструктивного холангита

- Воспалительная инфильтрация и деструкция междольковых (портальных) и септальных желчных протоков с гранулематозной реакцией.
- Расширение портальных трактов, инфильтрация их лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами, эозинофилами.
- Формирование вокруг желчных протоков гранулем, состоящих из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток.
- Отсутствие признаков холестаза.

Стадия пролиферации холангиол и перидуктулярный фиброз

- В портальных трактах — лимфоплазмоклеточная инфильтрация, разрушающиеся желчные протоки, очаги пролиферации билиарного эпителия, распространяющиеся в перипортальные отделы долек вместе с инфильтратами.
- Появление «пустых портальных трактов», воспалительные инфильтраты которых не содержат желчных протоков.
- Разрастание соединительной ткани вокруг сохранившихся билиарных протоков.
- Развитие холестаза в связи с редукцией желчных протоков.
- Уменьшение в дальнейшем количества гранулем, многие из которых подвергаются фиброзу.

Стадия фиброза стромы при наличии воспалительной инфильтрации печени

- Формирование соединительнотканных прослоек, отходящих от портальных трактов и соединяющихся с соседними трактами (портопортальные септы), а также соединяющих центральные вены с портальными трактами (портоцентральные септы).
- Снижение пролиферации желчных протоков, увеличение редукции междольковых и септальных желчных протоков.
- Усиление холестаза.
- Увеличение клеточной инфильтрации паренхимы.
- Увеличение выраженности некроза гепатоцитов.
- Усиление фиброза.
- Формирование монолобулярных псевдодолек.

Заключительная стадия ПБЦ

- Сформированы все признаки крупноузлового или смешанного цирроза печени.
- Обеднение паренхимы печени желчными канальцами.
- Резко выражен холестаз.

Диагноз

В постановке диагноза первичного билиарного цирроза печени целесообразно пользоваться диагностическими критериями. Приводим диагностические критерии С. Д. Подымовой (табл. 54.2), а также Kaplan и Gerschwin (табл. 54.3).

В рекомендациях Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холеста-

Таблица 54.2. Диагностические критерии ПБЦ (С. Д. Подымова, 2005)

1. Интенсивный кожный зуд, внепеченочные проявления (сухой синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.)
2. Повышение активности ферментов холестаза в сыворотке крови в 2–3 раза по сравнению с нормой
3. Нормальные внепеченочные желчные ходы при ультразвуковом и рентгеновском контрастном исследовании
4. Обнаружение антимитохондриальных антител в сыворотке крови в титре 1 : 40
5. Повышение содержания IgM в сыворотке крови
6. Характерные изменения в пунктате печени

Диагноз ПБЦ ставят при наличии 4-го или 6-го критериев или 3–4-х указанных признаков. Следует учитывать также отсутствие маркеров вирусов гепатита B, C, D.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

тической болезнью печени» (2009) сформулированы следующие положения по диагностике первичного билиарного цирроза печени:

1. Диагноз первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) может быть уверенно поставлен у взрослых больных с повышением уровня щелочной фосфатазы в крови (необъяснимым другими причинами) и наличием антимитохондриальных антител в титре ⩾ 1:40 и/или антимитохондриальных антител типа М2 (антиПДК-Е2-антитела к субъединице Е2 пируватдегидрогеназного комплекса). Биопсия печени не является необходимой для диагноза ПБЦ у таких пациентов, но позволяет оценить активность и стадию болезни (III/A1).
2. Биопсия печени необходима для диагностики ПБЦ при отсутствии специфичных для этого заболевания антител. Биопсия печени может также помочь при наличии диспропорциональных соотношений между уровнем сывороточных аминотрансфераз и/или уровнем IgG для идентификации дополнительных или альтернативных процессов (III/C1).
3. Пациенты с наличием антимитохондриальных антител с нормальными сывороточными аминотрансферазами должны наблюдаться с ежегодным повторным определением маркеров холестаза (III/C2).

Лечебная программа

Лечебная программа при первичном билиарном циррозе печени включает следующие направления:

1. Лечебный режим и лечебное питание.
2. Поливитаминотерапия.
3. Патогенетическое лечение (урсодезоксихолевая кислота, глюкокортикостероиды, негормональные иммунодепрессанты).
4. Симптоматическая терапия (лечение кожного зуда, стеатореи, остеопороза).
5. Дезинтоксикационная терапия.
6. Пересадка печени.

Лечебный режим и лечебное питание

- Режим больного должен быть щадящим; физическую нагрузку ограничивают. При активности и декомпенсации цирроза показан постельный режим.
- Категорически противопоказано употребление алкоголя.
- Диета — назначают полноценное сбалансированное 4–5-разовое питание в пределах стола № 5. При выраженном холестазе с резким уменьшением поступления желчи в 12-перстную кишку количество жира в диете ограничивается до 40–50 г в сутки, рекомендуется преимущественно растительное масло.

Поливитаминотерапия

Сбалансированные поливитаминные комплексы благоприятно влияют на состояние больного и функциональную способность печени. Рекомендуется прием дуовита (11 витаминов + 8 микроэлементов), олиговита (10 витаминов + 10 минералов), декамевита и др.

Особенно важно применять витамины, всасывание которых резко нарушено в связи с недостаточным поступлением желчи в кишечник (жирорастворимые витамины):

- *витамин А (ретинол)* участвует в окислительно-восстановительных процессах, способствует накоплению гликогена в печени, в миокарде, скелетной мускулатуре, участвует в синтезе гликокола и кортикостероидов, улучшает функцию сетчатки. Назначается внутримышечно по 25000–50000 ЕД 3 раза в неделю или по 2500 ЕД 3 раза в день внутрь. Некоторые гепатологи и диетологи рекомендуют прием витамина А внутрь в больших дозах по 50 000 ЕД 1 раз в день ежедневно в течение 20–30 дней с повторением этого курса 3–4 раза в год;
- *витамин D_2 (эргокальциферол)* внутрь по 3000 МЕ в сутки (это соответствует 5 каплям

Таблица 54.3. Диагностические критерии ПБЦ (Kaplan M. M., Gerschwin M. E., 2005)

1. Наличие антимитохондриальных антител сыворотки крови.
2. Повышение в крови уровня печеночных ферментов (прежде всего щелочной фосфатазы) в течение срока > 6 месяцев.
3. Характерные гистологические изменения в ткани печени.
Диагноз ПБЦ предположительный — наличие двух из трех перечисленных критериев.
Диагноз ПБЦ окончательный — наличие всех трех критериев.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

0,0625 % масляного раствора эргокальциферола, содержащего в 1 мл 25000 МЕ). Курс лечения 30–60 дней;

- более целесообразно принимать витамин D3 в виде препарата *альфакальцидол* в капсулах по 0,25 мкг 1–2 раза в день или препарат витамин D3 6–15 капель 1 раз в день (в 1 капле содержится 500 МЕ). За рубежом витамин D3 вводят внутримышечно по 100 000 ЕД в месяц;
- *витамин Е (токоферол)* — антиоксидант, подавляющий перекисное окисление липидов и уменьшающий повреждающее влияние перекисей на печень; чаще всего применяется внутримышечно 2 мл 5 % раствора (100 мг) 2–3 раза в неделю или внутрь по 50 мг в сутки (в капсулах по 0,1 мл 50 % масляного раствора). Лечение продолжается в течение 1–2 месяцев с повторением курсов 3–4 раза в год. С. Д. Подымова (2005) рекомендует применять витамин Е внутрь в дозе 300 мг/сут в течение 10–20 дней;
- *витамин К* — вводится внутримышечно в виде препарата *викасол* по 1 мл 1 % раствора 1–2 раза в день до ликвидации геморрагического синдрома (при его отсутствии в течение 2 недель). В последующем курсы можно повторять. Витамин К участвует в синтезе протромбина и способствует восстановлению свертывающей активности крови.

Базисная (патогенетическая) терапия

Патогенетическая терапия направлена на подавление аутоиммунного воспаления междольковых и септальных желчных протоков и интенсивного фиброзообразования.

В настоящее время патогенетического лекарственного препарата, излечивающего первичный билиарный цирроз печени, нет. Применяются следующие патогенетические средства:

- урсодезоксихолевая кислота;
- глюкокортикостероиды;
- негормональные иммунодепрессанты;
- колхицин.

Лечение урсодезоксихолевой кислотой

В настоящее время урсодезоксихолевая кислота считается препаратом выбора в патогенетическом лечении первичного билиарного цирроза печени.

Известно, что в печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая. Из этих кислот в кишечнике под влиянием бактериальной флоры в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования образуются вторичные желчные кислоты дезоксихолевая, 7-кетолитохолевая и литохолевая. Далее в печени и кишечнике из 7-кетолитохолевой кислоты образуется третичная гидрофильная нетоксичная урсодезоксихолевая кислота (рис. 54.1), которая составляет 5 % от общего пула желчных кислот.

В печени УДХК конъюгируется с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, после чего УДХК в конъюгированной форме выделяется в желчь.

Урсодезоксихолевая кислота проявляет следующие благоприятные механизмы патогенетического действия:

- конкурентные взаимоотношения между урсодезоксихолевой кислотой и эндогенными гидрофобными желчными кислотами при их трансэпителиальном переносе в подвздошной кишке приводят к значительному уменьшению концентрации токсичных желчных кислот на уровне гепатоцитов и билиарного эпителия, что сопровождается уменьшением повреждения клеточных мембран; уменьшение всасывания токсичных желчных кислот в кишечнике;
- иммуномодулирующее действие урсодезоксихолевой кислоты;
- элиминация из гепатоцитов желчных кислот;
- холеретическое действие урсодезоксихолевой кислоты, что способствует ликвидации явлений холестаза;
- стабилизация мембран гепатоцитов.

Урсодезоксихолевая кислота наиболее эффективна при лечении больных ПБЦ в прециррртической стадии и в этом случае рассматривается как препарат выбора.

Начальная суточная доза препарата составляет 12–15 мг/кг, длительность лечения — несколько месяцев, иногда год и более (многие гепатологи говорят о пожизненном применении). При отсутствии эффекта возможно увеличение суточной дозы до 18–20 мг/кг. В ходе лечения урсодезоксихолевой кислотой нормализуются уровень билирубина, холестерина, IgM, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, γ-глутамилтранспептидазы, уменьшается содержание антимитохондриальных антител. У многих больных уменьшается или исчезает кожный зуд (Gong и соавт., 2007). Указанные сдвиги происходят на

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

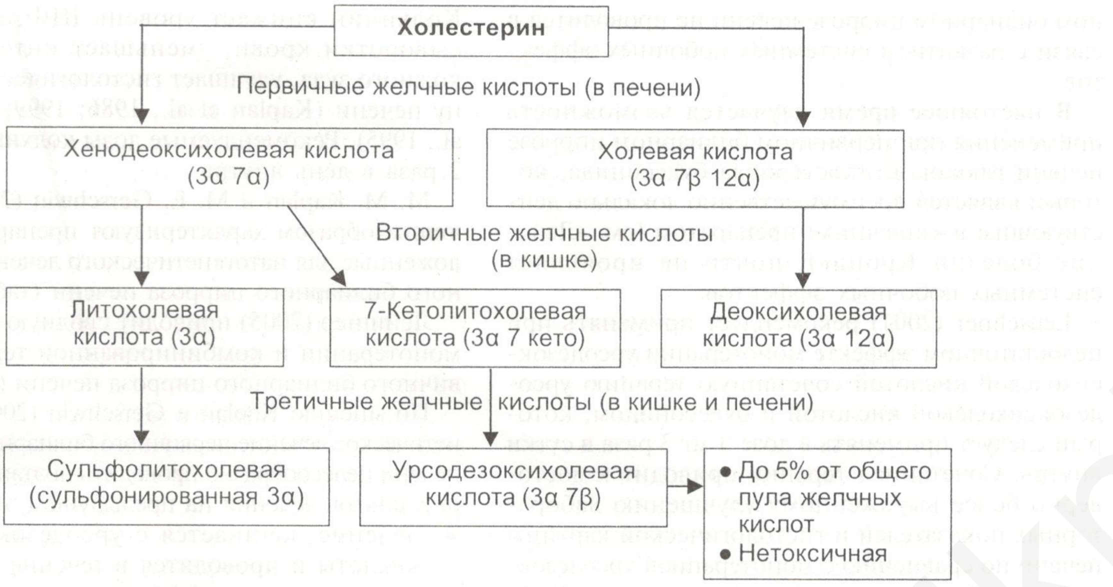


Рис. 54.1. Образование в организме урсодезоксихолевой кислоты.

фоне отчетливой регрессии морфологических изменений в печени. Лечение урсодезоксихолевой кислотой замедляет прогрессирование фиброза печени, развитие портальной гипертензии, продлевает жизнь больных без пересадки печени (Pares и соавт., 2000; Kaplan, Gerschwin, 2005). По данным Poupon и соавт. (1997), урсодезоксихолевая кислота значительно снижала вероятность пересадки печени или смерти в течение 4 лет.

В редких случаях возможно развитие «феномена ускользания» — т. е. наблюдаемое вначале, в течение 1-го года, улучшение клинических и биохимических показателей сменяется обострением болезни.

Если лечение урсодезоксихолевой кислотой начинается в стадии уже сформировавшегося ПБЦ, то клинический, биохимический и морфологический положительные эффекты значительно менее выражены.

По данным Corpechot и соавт. (2003), продолжительность жизни пациентов, получавших лечение урсодезоксихолевой кислотой, была схожей с таковой аналогичной возрастной группы здоровых людей при наблюдении в течение 20 лет. Лечение урсодезоксихолевой кислотой безопасно, побочные явления (прибавка в весе, выпадение волос, диарея, метеоризм) наблюдаются очень редко. Вместе с тем лечение урсодезоксихолевой кислотой не влияет на частоту случаев необходимости трансплантации печени (Shi и соавт., 2006).

Лечение урсодезоксихолевой кислотой можно сочетать с адеметионином (гептралом), который также способствует уменьшению холестаза и обладает гепатопротекторным действием (см. «Лечение первичного склерозирующего холангита»).

Лечение глюкокортикостероидами

Глюкокортикостероидные препараты уменьшают выраженность аутоиммунного воспаления внутрипеченочных желчных путей, однако не влияют на прогноз при первичном билиарном циррозе печени, не увеличивают продолжительность жизни больных и, к сожалению, быстро приводят к развитию системных побочных эффектов, в частности, остеопороза.

Тем не менее, при выраженной клинической картине заболевания, высокой активности процесса, высоком уровне аланиновой аминотрансферазы в крови, интенсивном кожном зуде возможно временное применение глюкокортикостероидов. Лечение этими препаратами приводит к уменьшению кожного зуда и уровня аминотрансфераз в крови, снижает активность патологического процесса, но почти не влияет на уровень билирубина в крови.

С. Д. Подымова (2005) указывает, что применение преднизолона в суточной дозе 30 мг в течение 8 недель с постепенным снижением дозы до 10 мг в день уменьшает клинические проявления заболевания, в частности, кожный зуд. Длительное лечение преднизолоном при первич-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ном билиарном циррозе печени не проводится в связи с развитием системных побочных эффектов.

В настоящее время изучается возможность применения при первичном билиарном циррозе печени глюкокортикостероида будесонида, который является преимущественно локально действующим в кишечнике препаратом (см. «Лечение болезни Крона»), почти не проявляет системных побочных эффектов.

Leuschner (2001) рекомендует применять при недостаточном эффекте монотерапии урсодезоксихолевой кислотой сочетанную терапию урсодезоксихолевой кислотой и будесонидом, который следует применять в дозе 3 мг 3 раза в сутки внутрь. Сочетанная терапия приводит к достоверно более выраженному улучшению лабораторных показателей и гистологической картины печени по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой (Angulo и соавт., 2000; Rautiainen и соавт., 2005).

Лечение негормональными иммунодепрессантами

Негормональные иммунодепрессанты ингибируют аутоиммунные реакции и фиброзообразование в печени, проявляют противовоспалительный эффект. В настоящее время сформировалась точка зрения о малой эффективности негормональных иммунодепрессантов *метотрексата, азатиоприна, циклоспорина А, хлорамбуцила (лейкерана), D-пеницилламина*, а также *колхицина* (уменьшает фиброзообразование), высокой их токсичности. В настоящее время их применяют редко, их эффективность ниже эффективности урсодезоксихолевой кислоты.

Метотрексат применяется в лечении больных ПБЦ редко. Вместе с тем, по данным Kaplan (1997) и Bonis (1999), лечение метотрексатом улучшает биохимическую и гистологическую картину и приводит к ремиссии больных с ПБЦ. У больных, принимавших метотрексат в течение 10 лет в прецирротической стадии до начала лечения, не развился ПБЦ (Kaplan, 2004). Допускается возможность сочетанного применения метотрексата в дозе 0,25 мг/кг/нед в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой при недостаточном эффекте последней (Kaplan и Gershwin, 2005).

Лечение *колхицином* уменьшает количество и выраженность больших осложнений первичного билиарного цирроза печени, а также удлиняет промежуток времени до необходимости пересадки печени (метаанализ Vela и соавт., 2004). Колхицин снижает уровень ЩФ, АЛТ, АСТ сыворотки крови, уменьшает интенсивность кожного зуда, улучшает гистологическую картину печени (Kaplan et al., 1986; 1999; Vuoristo et al., 1995). Рекомендуемые дозы колхицина 0,6 мг 2 раза в день внутрь.

M. M. Kaplan и M. E. Gerschwin (2005) следующим образом характеризуют препараты, предложенные для патогенетического лечения первичного билиарного цирроза печени (табл. 54.4).

Лейшнер (2005) приводит сводную таблицу по монотерапии и комбинированной терапии первичного билиарного цирроза печени (табл. 54.5).

По мнению Kaplan и Gerschwin (2005), патогенетическое лечение первичного билиарного цирроза печени целесообразно проводить поэтапно с учетом результатов лечения на предыдущем этапе:

- лечение начинается с урсодезоксихолевой кислоты и проводится в течение 1 года;
- при отсутствии эффекта от лечения урсодезоксихолевой кислотой в течение 1 года назначается комбинация урсодезоксихолевой кислоты и колхицина сроком на 1 год;
- при отсутствии эффекта от комбинированного лечения урсодезоксихолевой кислотой и колхицином назначается комбинированная тройная терапия, включающая урсодезоксихолевую кислоту, колхицин, метотрексат, сроком на 1 год;
- при отсутствии эффекта от комбинированного лечения урсодезоксихолевой кислотой, колхицином и метотрексатом в течение 1 года метотрексат отменяют.

При патогенетическом лечении первичного билиарного цирроза печени необходимо учитывать также и стадию заболевания (рис. 54.2).

Симптоматическая терапия

Лечение кожного зуда

Лечение кожного зуда проводится следующими препаратами.

Холестирамин — ионообменная смола, принятая внутрь, связывает желчные кислоты в виде прочного комплекса в кишечнике, далее этот комплекс выводится с фекалиями. Суточная доза препарата составляет 10—16 г (по 3,0—4,0 г на стакан воды или сока 3 раза в день), его принимают за 40 мин до завтрака и за 40 мин до обеда.

Длительность курса лечения индивидуальная и колеблется от 1 месяца до нескольких лет. Зуд кожи ослабевает на 6—30-й день после начала лечения и исчезает приблизительно через 2 месяца. При нормализации уровня жел-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 54.4. Препараты, применяемые для патогенетического лечения первичного билиарного цирроза печени (Kaplan, Gerschwin, 2005)

Препарат	Комментарий
Урсодезоксихолевая кислота (УДК)	Единственный препарат, одобренный Food and Drug Administration для лечения первичного билиарного цирроза; доза 12–15 мг на кг массы тела в сутки; снижает концентрацию в сыворотке крови билирубина, холестерина, иммуноглобулина М и печеночных ферментов; продлевает выживаемость без пересадки печени; замедляет прогрессирование фиброза печени и развитие портальной гипертензии
Колхицин	Применяется у пациентов, у которых УДК недостаточно эффективна; доза 0,6 мг дважды в день; снижает концентрацию печеночных ферментов и может улучшать выживаемость; эффективность не доказана в двойных слепых исследованиях
Метотрексат	Применяется у пациентов, у которых УДК и колхицин недостаточно эффективны; доза 0,25 мг на кг массы тела в неделю; снижает концентрацию в сыворотке крови билирубина, холестерина, иммуноглобулина М и печеночных ферментов и улучшает гистологическую картину печени, эффективность не доказана в двойных слепых исследованиях
Преднизолон	Эффективность невысока (возможно, отсутствует), усугубляет остеопороз
Будесонид	Доза 6 мг в сутки, улучшает гистологическую картину печени при применении вместе с УДК; влияние на выживаемость неизвестно
Циклоспорин	Эффективность невысокая, много побочных эффектов
Азатиоприн, микофенолат	Эффективность невысокая
Пеницилламин	Неэффективен, серьезные побочные эффекты
Хлорамбуцил	Оказывает определенный эффект, обладает серьезными побочными действиями
Талидомид, малотилат	По данным небольших контролируемых исследований, неэффективны
Силимарин	По данным пилотного исследования, неэффективен; активный компонент морского чертополоха; применяется большим числом больных, широко доступен
Сулиндак, безафибрат, тамоксифен	Данных недостаточно, может снижать концентрацию печеночных ферментов

Таблица 54.5. Препараты для монотерапии и комбинированного лечения первичного билиарного цирроза печени

Монотерапия	
Терапия выбора	
УДК	12–15 мг/кг массы тела в сутки (3 раза в день или однократно всю суточную дозу) в течение всей жизни с момента установления диагноза
Лечение в случаях недостаточной эффективности монотерапии УДК (комбинированная терапия)	
Урсодезоксихолевая кислота	12–15 мг/кг массы тела в сутки
+ преднизон или преднизолон	10–15 мг в сутки
или + будесонид	3 мг 3 раза в сутки
или + азатиоприн	50–100 мг в сутки
Метотрексат (МТ)	5 мг 1 раз в неделю
или УДК + МТ	12–15 мг/кг массы тела в сутки и 7,5 мг в неделю

чных кислот в крови зуд полностью исчезает. При выраженных явлениях печеночно-клеточной недостаточности лечение холестирамином нецелесообразно. Длительное применение холестирамина может способствовать развитию остеопороза, так как повышается экскреция кальция с мочой.

Холестипол — внутрь по 5 г 2 раза в день, растворив в стакане воды или сока. Механизм действия аналогичен холестирамину.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

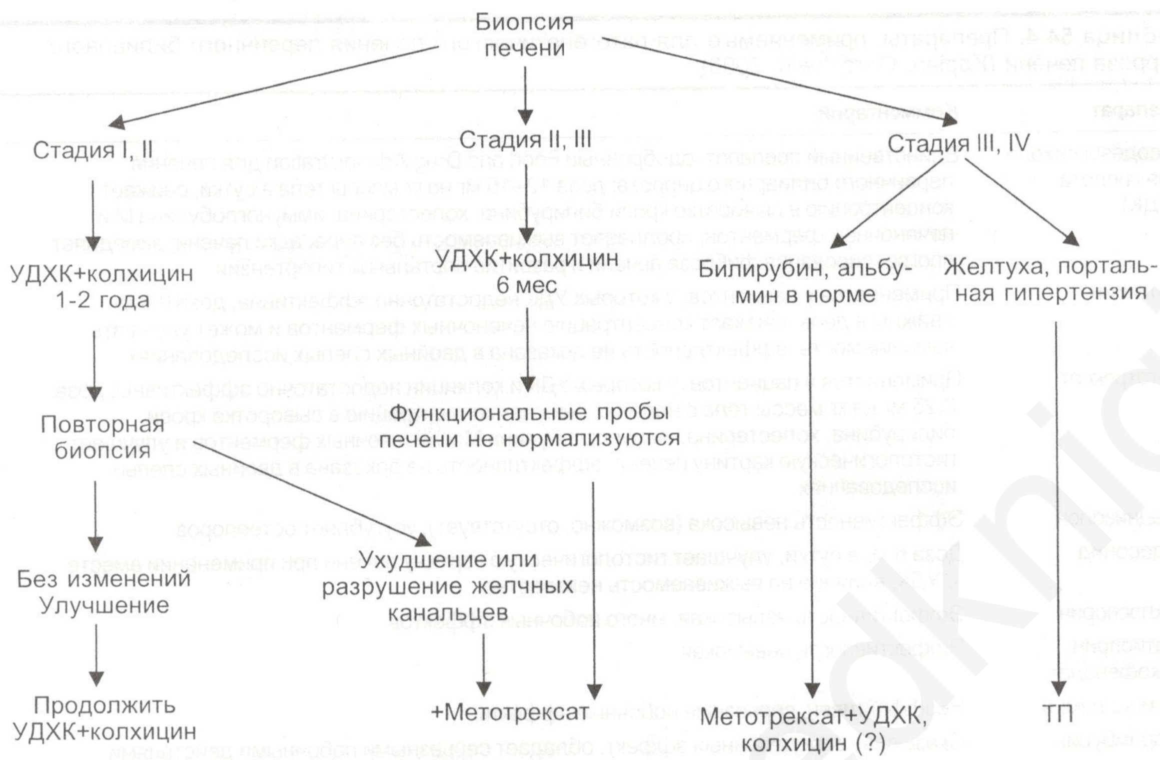


Рис. 54.2. Стратегия лечения ПБЦ (М. Ю. Надинская, 2005).
Примечание: ТП — трансплантация печени.

Билигнин — препарат, получаемый из древесины, тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике и оказывающий противозудный эффект, иногда более выраженный, чем у холестирамина. Доза препарата составляет 5—10 г на прием. Назначается 3 раза в сутки за 30—40 мин до еды. Длительность курса лечения — 1—3 месяца.

Холестирамин, билигнин уменьшают также проявления холестатического синдрома.

Активированный уголь — применяется в суточной дозе 10—20 г (адсорбирует желчные кислоты в кишечнике).

Рифампицин — повышает активность печеночных микросомальных ферментов, способствуя тем самым ускорению сульфооксидации ди- и моногидроксилированных желчных кислот с их последующей элиминацией с мочой и усилению метаболизма нежелчнокислотных пруритогенных субстанций.

Для длительного применения рекомендуется суточная доза 10 мг/кг (обычно 150-300 мг 2 раза в день). Зуд исчезает у 80 % больных в течение 7—14 дней, у остальных интенсивность его значительно снижается. В дальнейшем на фоне проводимой терапии зуд не возобновляется.

У 10 % больных отмечаются побочные действия: токсический гепатит с повышением активности трансаминаз, аллергические реакции (эозинофилия, кожные сыпи, отек Квинке и др.).

Метронидазол — применяется по 250 мг 3 раза в день в течение недели, приводит к быстрому исчезновению зуда у больных ПБЦ, ранее рефрактерных как к урсодезоксихолевой кислоте, так и к холестирамину.

Антипруритозный эффект метронидазола связывают с изменением бактериального метаболизма желчных кислот в кишечнике у больных с холестазом. Зуд возобновляется через 4—6 недель после отмены метронидазола, что совпадает с бактериальной реколонизацией тонкой кишки. Повторный короткий курс лечения метронидазолом приводит к ликвидации зуда.

Фенобарбитал — назначается в дозе 0,05—0,06 г 3—4 раза в день, эффект препарата невысок.

Зиксорин — как и фенобарбитал, является индуктором ферментов гепатоцитов, иногда может уменьшить кожный зуд. Назначается в суточной дозе 300—400 мг (1 капсула со 100 мг препарата утром и 2—3 капсулы вечером за 30 мин до еды). Курс лечения — 3—7 недель.

Урсодезоксихолевая кислота — используется в качестве базисного (патогенетического) средства,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

но также для лечения кожного зуда у больных ПБЦ. Препарат назначается в дозе 12–15 мг/кг в сутки. Под влиянием 6-месячной терапии у большинства больных уменьшается кожный зуд, снижается уровень билирубина, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, аминотрансфераз в крови. Лучший результат наблюдается в ранней стадии ПБЦ.

Антигистаминные средства (димедрол, диазолин, тавегил, супрастин, пипольфен) — вызывают слабый антипруритозный эффект у больных ПБЦ.

Антагонисты наркотических анальгетиков (налоксон и др.) — способны ликвидировать кожный зуд у больных ПБЦ (Bergasa, Talboth, 1992). Механизм этого действия не ясен.

Налоксон вводится внутривенно со скоростью 0,2 мг/кг/мин, *налтрексон* применяется внутрь в суточной дозе 50 мг.

Гептрал — применяется для лечения депрессивных состояний и алкогольного абстинентного синдрома, холестаза, кожного зуда, активным веществом препарата является адеметионин 1,4-бутандисульфонат (SD-4). Это соединение встречается во всех тканях и жидких средах организма, является донором метиловой группы и предшественником физиологических тиоловых соединений (цистеин, таурин, глютатион, коэнзим-А и др.) Препарат вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 800 мг в сутки после предварительного растворения в прилагаемом растворителе в течение первых 2–3 недель лечения, а затем применяется внутрь по 1 таблетке 4 раза в день в течение 2 недель. Побочных явлений у препарата нет.

В некоторых случаях кожный зуд уменьшается после проведения плазмафереза.

В табл. 54.6 представлено распределение препаратов для лечения кожного зуда.

Лечение остеопороза

Рекомендуются следующие лечебные мероприятия:

- сбалансированное питание с увеличением содержания кальция;
- физические упражнения;
- прием препаратов кальция и витамина D3, наиболее удобен препарат кальций-D3 — никомед форте по 1 таблетке 2 раза в день (1 таблетка содержит 500 мг элементарного кальция и 400 ЕД витамина D3);
- бисфосфонаты (алендронат-фосамакс, остемакс, остеотаб).
- кальцитонин (табл. 54.7) в комбинации с витамином D3 и кальцием.

Лечение стеатореи

Рекомендуются диета с употреблением продуктов, бедных жирами и обогащенных триглицеридами со средней длиной цепи (см. главу «Лечение синдрома мальабсорбции»), и применение препаратов, содержащих панкреатические ферменты (мезим-форте по 2 таблетки 3 раза в день и др. — см. главу «Лечение хронического панкреатита»).

Таблица 54.6. Распределение препаратов для лечения кожного зуда по значимости (Лейшнер, 2001)

Препараты первого выбора	
Урсодезоксихолевая кислота	12–15 мг/кг массы тела в сутки
Холестирамин	4–6 г в сутки с постепенным повышением дозы
Холестипол	5–30 г в сутки
Препараты второго выбора (антагонисты опиатов)	
Налоксон	Парентерально 0,4 мг 2–3 раза в сутки
Налтрексон	50 мг/сут внутрь
Ондасетрон	4–8 мг 3 раза в день внутрь
Препараты третьего выбора	
Рифампицин	300–500 мг/сут — до 10 мг/кг в сутки
Метронидазол	0,25 г 3 раза в день 1 неделя
Пропофол	До 15 мг в сутки
Мероприятия четвертого выбора	
Плазмаферез	3 раза в неделю, далее 1 раз в 2 недели
Трансплантация печени	В случае зуда, резистентного к лечению

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 54.7. Схемы терапии остеопороза (ОП) кальцитонином

Лекарственная форма миакальцика	Лечение ОП с острыми болями в позвоночнике	Лечение ОП с хронической болью в спине	Профилактика ОП при наличии факторов риска
Инъекции	100 МЕ п/к, в/м или в/в капельно ежедневно 2 нед, затем 100 МЕ через день 2 мес, перерыв –1 мес. Курсы по 2 мес. 4 раза в год	100 МЕ в/м через день 1 мес, потом 100 МЕ 3 раза в неделю 1–2 мес. В год 3 курса	
Интраназальный спрей	200 МЕ 1 раз в день или 400 МЕ (в 2 приема) ежедневно 2–3 мес, перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 3–5 лет или непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день ежедневно 2–3 мес, перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 раза в год 3–5 лет или непрерывное лечение	200 МЕ 1 раз в день или через день 2–3 мес, перерыв 2 мес. Курсы повторять 3 года

При длительном лечении миакальциком следует принимать кальций ежедневно 600–1200 мг.

Дезинтоксикационная терапия

При выраженной интоксикации, высокой активности процесса, интенсивном кожном зуде рекомендуется дезинтоксикационная терапия в виде внутривенных капельных вливаний изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера, 5 % раствора глюкозы, реамберина (см. гл. «Лечение хронического гепатита»).

Трансплантация печени

В настоящее время трансплантация печени рекомендуется по следующим показаниям (Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999):

- при значительном снижении активности больного, когда он практически не способен выходить из дома;
- при не поддающемся лечению кожном зуде, асците, печёночной энцефалопатии, кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода;
- при рецидивирующих инфекциях.

Трансплантация более успешна и экономически более выгодна, если она производится при ранних сроках заболевания. Вероятно, направлять больных в центр по пересадке печени следует при уровне билирубина в сыворотке 150 мкмоль/л (9 мг%).

В определении показаний к трансплантации печени полезен также расчет индекса риска Мейо (табл. 54.8).

Особое значение в определении показаний к трансплантации печени придается уровню билирубина в сыворотке крови больных первичным билиарным циррозом печени. Уровень сывороточного билирубина позволяет относительно точно оценить выживаемость больных и выбрать время для проведения трансплантации печени (табл. 54.9).

В документе Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009) приводятся следующие итоговые рекомендации по лечению первичного билиарного цирроза печени:

1. Пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением, должны лечиться урсодезоксихолевой кислотой (13-15 мг/кг/день) (I/A1), препарат применяется длительно в качестве базисной терапии (II-2/B1).
2. Благоприятный длительный эффект урсодезоксихолевой кислоты наблюдается у больных с ранней стадией болезни и при хорошем биохимическом ответе (II-2/B1), который должен оцениваться спустя один год после начала лечения. Хороший биохимический ответ через год лечения урсодезоксихолевой кислотой характеризуется такими величинами лабораторных показателей, как сывороточный билирубин ≤ 1 мг/дл (17 мкмоль/л), ЩФ ≤ 3 величин верхней границы нормы и АСТ ≤ 2 величин верхней границы нормы («парижские критерии») или снижением ЩФ на 40% и более или ее нормализацией («барселонский критерий») (II-2/B1).
3. Нет общепринятого консенсуса о том, как лечить пациентов с субоптимальным биохимическим ответом на урсодезоксихолевую кислоту. Одним из предлагаемых методов является комбинация урсодезоксихолевой кислоты и будесонида (6-9 мг/день) у больных без цирроза печени (стадии 1-3). На поздних стадиях болезни эта комбинация (и другие комбинированные режимы) не должны быть приоритетными.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 54.8. Критерии, помогающие в определении показаний к трансплантации печени (индекс риска Мейо, Лейшнер, 2005)

Расчет индекса риска Мейо	
Ожидаемая 3-летняя продолжительность жизни	0,871 × log [уровень билирубина в мг/дл] - 2,53 × log [уровень альбумина в г/дл] + 0,039 [возраст больных (число лет)] + 2,38 × log [протромбиновое время в сек.] + 0,859 (если имеются отеки)
Вероятность выживаемости больных (число лет)	
0,97	1 год
0,941	2 года
0,883	3 года
0,721	6 лет
0,651	7 лет
Угрожающие жизни осложнения (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен, гепаторенальный синдром)	
Остеопатия: быстро прогрессирующий остеопороз	
Качество жизни: зуд, утомляемость.	

Таблица 54.9. Корреляция между уровнем билирубина в сыворотке и показателями выживаемости больных (Лейшнер, 2005)

Уровень билирубина в сыворотке	Выживаемость больных (в месяцах)
< 2 мг% (< 34 ммоль/л)	49
> 6 мг% (> 102 ммоль/л)	25
> 10 мг% (> 170 ммоль/л)	17
Выживаемость больных после ТП в течение 1 года	
Уровень билирубина в сыворотке	Число выживших больных
< 11 мг% (< 188 ммоль/л)	75 %
11–19 мг% (188–335 ммоль/л)	63 %
> 19 мг% (> 335 ммоль/л)	45 %

4. Трансплантация печени должна непременно рассматриваться у больных с далеко зашедшим заболеванием (сывороточный билирубин > 6 мг/дл или 103 мкмоль/л) или декомпенсированным циррозом печени с неприемлемым качеством жизни или прогнозируемой в течение года смертью в связи с резистентным к лечению асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом, рецидивирующим кровотечением из варикозно расширенных вен, энцефалопатией или гепатоцеллюлярной карциномой (II-2/A1).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

55 Лечение перекрестных аутоиммунных синдромов

Перекрестные аутоиммунные синдромы — это нозологические формы, характеризующиеся сочетанием аутоиммунного гепатита с симптомами первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита или хронического вирусного гепатита С с аутоиммунными проявлениями.

Leuschner (2001) предлагает различать следующие варианты аутоиммунных перекрестных синдромов:

- аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз печени;
- аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит;
- аутоиммунный гепатит + аутоиммунный холангит;
- аутоиммунный гепатит + хронический вирусный гепатит С.

Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз печени»

Этот вариант встречается в 5–9 % случаев аутоиммунных заболеваний печени и имеет следующие характерные признаки:

- преобладают гистологические признаки аутоиммунного гепатита в пункционных биоптатах печени;
- описаны лишь единичные случаи сочетания с целиакией и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника;
- обнаруживаются сывороточные маркеры первичного билиарного цирроза печени — антимитохондриальные антитела M2 (к дигидролипоилацетилтрансферазе E2 пируватдегидрогеназного комплекса внутренней мембраны митохондрий эпителия желчных протоков);
- обнаруживаются сывороточные маркеры аутоиммунного гепатита — антинуклеарные антитела и антитела к гладкой мускулатуре (реже, чем при аутоиммунном гепатите);
- выявляется умеренное повышение в крови уровня IgG и значительное повышение — IgM;
- определяются часто антигены HLA DR3, DR4, Bg;
- повышается сывороточная активность аланиновой аминотрансферазы не менее, чем в 5 раз по сравнению с нормой, а также щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы.

В рекомендациях Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009) приводятся следующие диагностические критерии этого варианта перекрестных аутоиммунных синдромов.

Диагностические критерии

Критерии ПБЦ:

1. ЩФ > 2 величин верхней границы нормы или γ-ГГТ > 5 величин верхней границы нормы
2. Антимитохондриальные антитела ⩾ 1:40
3. В биоптатах печени обнаруживается выраженное повреждение желчных ходов

Критерии аутоиммунного ХГ:

1. АЛТ > 5 величин верхней границы нормы.
2. IgG > 2 верхних границ нормы или положительный тест на антитела к гладкой мускулатуре.
3. В биоптатах печени выявляются умеренно или резко выраженные перипортальные или перисептальные ступенчатые («молевидные») некрозы с лимфоцитарной инфильтрацией.

Должны присутствовать не менее 2 из приведенных критериев для ПБЦ и аутоиммунного ХГ соответственно. Для диагноза обязательны гистологические доказательства умеренного или тяжелого ступенчатого некроза.

Лечение проводится наиболее часто комбинацией *урсодезоксихолевой кислоты* (механизм действия см. в главе «Лечение первичного склерозирующего холангита») и *преднизолона*. Обычно урсодезоксихолевая кислота назначается в дозе 12–15 мг/сутки и преднизолон — 10–15 мг/сутки. Комбинированная терапия продолжается до наступления ремиссии и далее неопределенно долго. При полном исчезновении биохимических, серологических, гистологических признаков заболевания можно ставить вопрос о прекращении лечения. Вместо преднизолона в схеме комбинированной терапии можно применить *будесонид* 3 мг 3 раза в сутки внутрь.

При отсутствии эффекта от комбинированной терапии возможно добавление к ней *азатиоприна*

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

(имурана) в суточной дозе 50–100 мг/сутки.

При наличии противопоказаний к глюкокортикоидной терапии проводится комбинированное лечение урсодезоксихолевой кислотой и азатиоприном (при системном остеопорозе, трудно контролируемой артериальной гипертензии, трудно компенсируемом сахарном диабете, глаукоме).

Целесообразно помнить и о таком варианте лечения (особенно при неясном диагнозе), когда назначают эмпирический прием преднизолона в суточной дозе 20 мг в течение 3–6 месяцев и затем, если лечение неэффективно, переходят на монотерапию урсодезоксихолевой кислотой или добавляют ее к преднизолону.

У некоторых больных может вообще быть эффективна с самого начала монотерапия урсодезоксихолевой кислотой в суточной дозе 12–15 мг/кг массы тела.

При целиакии назначается аглютеновая диета, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника проводится лечение месалазином или глюкокортикоидами.

Европейская Ассоциация по изучению печени в рекомендациях «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009) приводит следующие итоговые положения по лечению перекрестного аутоиммунного синдрома «атоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз печени».

1. Рекомендуемой терапевтической опцией у пациентов с перекрестным синдромом «ПБЦ / аутоиммунный ХГ» является комбинированная терапия урсодезоксихолевой кислотой и кортикостероидами (III/C2).
2. Альтернативным подходом является начальная монотерапия урсодезоксихолевой кислотой, а глюкокортикоиды добавляются к лечению, если через 3 месяца не достигается адекватный биохимический ответ (III/C2). У больных, нуждающихся в длительной иммунодепрессантной терапии, следует рассмотреть возможность щадящей стероидной терапии.

Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + аутоиммунный холангит»

Этот вариант перекрестного синдрома составляет 5–11 % всех аутоиммунных заболеваний печени. Для него характерны следующие признаки:

- гистологическая картина первичного билиарного цирроза печени или, по крайней мере, явное его преобладание;
- гистологические признаки аутоиммунного гепатита почти отсутствуют или выражены очень слабо;
- отсутствие сывороточных маркеров первичного билиарного цирроза печени — антимитохондриальных антител; первичный билиарный цирроз печени при наличии типичной гистологической картины, но без отсутствия антимитохондриальных антител, называют аутоиммунным холангитом;
- наличие у ряда больных сывороточных маркеров аутоиммунного гепатита (у 18 % больных — антинуклеарных антител, у 41 % больных — антител к гладкой мускулатуре);
- умеренное повышение в крови IgG и γ-глобулинов;
- повышение содержания в крови IgM, но в меньшей степени, чем при первичном билиарном циррозе печени;
- определение антигенов HLA таких же, как при первичном билиарном циррозе печени (DR8), и при аутоиммунном гепатите (DR3, DR4);
- высокие уровни сывороточной аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы.

Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + аутоиммунный холангит» заключается в назначении урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 12–15 мг/кг массы тела. Если это лечение в течение нескольких месяцев эффекта не дает, необходимо добавить иммунодепрессанты (преднизолон, азатиоприн).

Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит»

Этот вариант перекрестного аутоиммунного синдрома составляет около 6 % случаев всех аутоиммунных заболеваний печени и для него характерны следующие проявления:

- гистологическая картина биоптатов печени выявляет признаки АИГ, но одновременно фиброзные изменения желчных протоков и явления холестаза;
- данные ретроградной эндоскопической холангиографии и магнитнорезонансной холангиографии соответствуют первичному склерозирующему холангиту;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- сочетание с неспецифическим язвенным колитом встречается реже, чем при первичном склерозирующем холангите;
- риск развития колоректального рака выше, чем у больных с изолированным язвенным колитом;
- сочетание с болезнью Крона нехарактерно;
- высокая концентрация сывороточного IgG;
- обнаружение сывороточных маркеров аутоиммунного гепатита антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре и сывороточных маркеров первичного склерозирующего холангита — p-ANSA-антител — атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител;
- высокие уровни сывороточной щелочной фосфатазы, γ-глютамилтранспептидазы, аланиновой аминотрансферазы LgG.

Основным методом лечения перекрестного синдрома «аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит» является применение урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 20–25 мг/кг массы тела или даже в более высоких дозах в течение длительного времени (нередко даже постоянно). Эффективность глюкокортикоидов в виде монотерапии или в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой окончательно не доказана.

При развитии язвенного колита проводится лечение месалазином, глюкокортикоидами, азатиоприном.

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению печени «Ведение больных с холестатической болезнью печени» (2009), пересадка печени является лечением выбора в терминальной стадии заболевания.

Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома «аутоиммунный гепатит + хронический вирусный гепатит С»

Выделение этого варианта перекрестного синдрома правомочно, потому что для хронического вирусного гепатита С характерно развитие внепеченочных проявлений, имеющих аутоиммунный механизм развития (см. гл. «Лечение хронического гепатита»). Отметим, что у больных хроническим вирусным гепатитом С определяется аутоиммунный тиреоидит в 20 % случаев, ревматоидный полиартрит — в 10 %, криоглобулинемия — в 60 % случаев и другие аутоиммунные нарушения.

Распознать перекрестный аутоиммунный синдром «аутоиммунный гепатит + хронический вирусный гепатит С» можно на основании следующих признаков:

- гистологическая картина в пункционных биоптатах печени соответствует аутоиммунному гепатиту;
- наличие в крови маркеров репликативной фазы вируса гепатита С — обнаружение РНК вируса методом полимеразной цепной реакции;
- выявление в крови маркеров аутоиммунного гепатита: антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре в 20–40 % случаев и к микросомальному антигену печени и почек 1 типа — в 1–6 % случаев;
- обнаружение других аутоиммунных синдромов, в редких случаях — воспалительных заболеваний кишечника.

Лечение перекрестного аутоиммунного синдрома аутоиммунный гепатит + хронический вирусный гепатит С проводится дифференцированно в зависимости от доминирования аутоиммунного гепатита или вирусного гепатита С.

При доминировании аутоиммунного гепатита (титры антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре 1 : 300, высокий уровень антител к микросомальному антигену печени и почек 1 типа, антител к цитозолю печени 1 типа) назначается иммунодепрессантная терапия, в частности, глюкокортикоиды.

При доминировании проявлений хронического вирусного гепатита С (большое количество копий РНК вируса в 1 мл крови, подтип вируса HCV-2, HCV-3, титры антител антинуклеарных < 1 : 300) рекомендуется проведение противовирусной терапии (пегилированный интерферон-α + рибавирин, см. гл. «Лечение хронического гепатита»).

При любом тяжело протекающем и не поддающемся медикаментозной терапии варианте перекрестного аутоиммунного синдрома ставится вопрос о пересадке печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

56 Лечение идиопатического гемохроматоза

Идиопатический (наследственный, первичный) гемохроматоз — мультисистемное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное генетическим дефектом, приводящим к значительно повышенному всасыванию железа в кишечнике и отложению его в печени, поджелудочной железе, сердце и других органах.

Код по МКБ-10 — E83.1 Нарушение обмена железа.

Установлена четкая и закономерная связь между идиопатическим гемохроматозом и антигенами HLA A3 (у 75–80 % больных), B7, B14. В настоящее время идентифицирован ген идиопатического гемохроматоза, HFE, который расположен на коротком плече 6 хромосомы в локусе HLA A3. Ген HFE кодирует одноименный белок, участвующий в регуляции метаболизма железа. В норме белок HFE мешает связыванию комплекса трансферрин-железо с соответствующими рецепторами и препятствует чрезмерному поступлению ионов железа в клетки. У 85 % больных идиопатическим гемохроматозом имеется мутация гена HFE, заключающаяся в замене цистеина на тирозин в 282 положении, эта форма заболевания получила название *классической формы идиопатического гемохроматоза*. Реже наблюдается мутация гена HFE H63D – замена гистидина на аспартат в 63-й позиции. В результате указанных генетических аномалий белок HFE быстро деградирует и не может выполнять свои функции, вследствие этого резко усиливается всасывание железа в тонкой кишке, и железо в больших количествах поступает в кровоток и откладывается затем в органах и тканях. Наряду с классической формой наследственного гемохроматоза выделяют ювенильный вариант, обусловленный мутацией рецептора трансферрина или связанный с мутацией ферропортина 1 типа.

В настоящее время разработаны молекулярно-генетические методы определения мутации гена HFE.

Основными *клиническими и лабораторными признаками* идиопатического гемохроматоза являются:

- пигментация кожи (обусловлена отложением в эпидермисе липофусцина, гемосидерина, меланина): дымчатая, бронзовая, серая окраска кожи, в первую очередь на открытых участках тела, в области половых органов; меланодермия отмечается у 60–95 % больных;
- гепатомегалия (у 97–100 % больных) с последующим развитием клинической картины цирроза печени, портальной гипертензии, асцита, спленомегалии;
- сахарный диабет (у 80 % больных), обусловлен отложением железа в β-клетках островков Лангерганса;
- гипогенитализм (у мужчин — снижение потенции, атрофия яичек, исчезновение вторичных половых признаков; у женщин — аменорея, бесплодие);
- артропатия;
- гипокортицизм (хроническая надпочечниковая недостаточность);
- кардиомиопатия (увеличение сердца, нарушение сердечного ритма, постепенное развитие сердечной недостаточности);
- увеличение содержания железа в сыворотке крови > 37 мкмоль/л (норма для мужчин 9–28 мкмоль/л; норма для женщин 7–26 мкмоль/л); увеличение ферритина в сыворотке крови > 200 мкг/л (норма для мужчин 85–130 мкг/л; норма для женщин 58–150 мкг/л); снижение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (норма 44,8-71,6 мкмоль/л); процент насыщения трансферрина железом > 50 % (норма 25–40 %), рассчитывается по формуле: сывороточное железо / общая железосвязывающая способность ферритина;
- положительная десфералевая проба: после внутримышечного введения 0,5-1,0 г десфераля за сутки выделяется с мочой более 2 мг железа (норма 0,6–1,6 мг); проба основана на способности десфераля связывать железо ферритина и гемосидерина и выводить его с мочой;
- отложение гемосидерина и липофусцина в печени, картина микронодулярного цирроза печени (по данным исследования биоптатов), величина печеночного индекса железа превышает 1,9; печеночный индекс железа = железо печени (мкмоль/г сухого вещества) / возраст (годы).

Основными причинами смерти больных наследственным гемохроматозом являются:

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- декомпенсация цирроза печени;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- декомпенсация и прогрессирование сахарного диабета и его осложнений;
- сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии.

Следует учесть, что избыточное накопление железа в организме (синдром перегрузки железом) может наблюдаться также при ряде других заболеваний (с ними необходимо дифференцировать идиопатический гемохроматоз):

- талассемия, сидеробластная анемия, врожденная дисэритропоэтическая анемия;
- атрансферринемия, дефицит церулоплазмина;
- поздняя кожная порфирия;
- наследственная гемолитическая анемия;
- алкогольная болезнь органов пищеварения (обычно речь идет о повышенной абсорбции алиментарного железа).

Согласно Brissot и de Bels (2006), а также рекомендациям Американского общества гематологов, целесообразно выделять следующие стадии фенотипической экспрессии мутантного гена наследственного гемохроматоза:

- стадия 0: носительство HFE мутаций без биохимических и клинических изменений (показатели процентного насыщения трансферрина железом [%НТЖ] и сывороточного ферритина в пределах нормы);
- стадия 1: повышение %НТЖ при нормальных показателях СФ (сывороточного ферритина) и отсутствии клинических симптомов;
- стадия 2: рост показателей %НТЖ и СФ (> 250 мкг/л у мужчин и > 200 мкг/л у женщин) при отсутствии клинических симптомов;
- стадия 3: высокие показатели %НТЖ и СФ на фоне симптомов, ухудшающих качество жизни (астения, импотенция, артропатия и др.);
- стадия 4: высокие показатели %НТЖ и СФ на фоне поражения органов-мишеней, являющегося потенциальной причиной преждевременной смерти (цирроз печени с высоким риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы, сахарный диабет, кардиомиопатия).

Лечебная программа при идиопатическом гемохроматозе

Лечение следует начинать со стадии 1 фенотипической экспрессии мутантного гена наследственного гемохроматоза.

Диета

Диета № 5, богатая белками, но с исключением продуктов, богатых железом (рыба, телятина, печень, яйцо, мед, гречневая крупа, гранаты, яблоки и др.). Ограничить содержание в рационе аскорбиновой кислоты — она усиливает всасывание железа в кишечнике.

Кровопускания

Кровопускания являются основным методом лечения идиопатического гемохроматоза, они способствуют удалению из организма избытка железа. Обычно кровопускания делаются 1 раз в 1–2 недели, объем удаляемой крови составляет около 400–500 мл. Кровопускания производятся до нормализации уровня ферритина в сыворотке крови, а по некоторым данным до 50 мкг/л. Содержание ферритина в крови следует проверять 1 раз в 3 месяца, а гематокрит после каждого кровопускания. В последующем кровопускания можно проводить 3–4 раза в год. Следует отметить, что после проведения начального курса кровопускания многие пациенты обходятся без них в течение 1–2 лет. Однако в последующем кровопускания приходится возобновлять (под контролем уровня ферритина крови). При снижении уровня гемоглобина до 100 г/л кровопускания временно прекращают.

Лечение венесекциями продолжается практически всю жизнь, частота поддерживающей терапии регулируется по уровню сывороточного ферритина.

Лечение дефероксамином

Лечение дефероксамином проводится преимущественно при вторичной перегрузке железом при неэффективном эритропоэзе (дисэритропоэзе): талассемии, сидеробластной анемии, хронической гемолитической анемии, апластической анемии, сидероахрестической анемии, дефиците пируваткиназы. При хронической гемолитической анемии лечение дефероксамином является терапией выбора.

Дефероксамин (десфераль, десферин) образует комплексное соединение с железом и выводит его из организма. Препарат вводится внутримышечно или внутривенно капельно по 10 мл 10 % раствора. Длительность курса лечения 20–40 дней. Первые 10 дней можно вводить дефероксамин парентерально, а далее принимать внутрь по 0,5 мг 3 раза в день. После окончания курса

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

лечения назначается пролонгированная поддерживающая терапия 0,5 г 1 раз в 7 дней. Лечение проводится под контролем содержания железа в сыворотке крови. При нормализации уровня железа в крови, исчезновении пигментации кожи, уменьшении других симптомов заболевания лечение дефероксамином можно прекратить. Следует отметить, что при длительном применении дефероксамина возможны помутнение хрусталика и токсические эффекты со стороны центральной нервной системы.

Улучшение функционального состояния гепатоцитов

См. главу «Лечение цирроза печени».

Лечение сахарного диабета

Изложено в соответствующей главе настоящего руководства.

Трансплантация печени

Показана при выраженной и прогрессирующей печеночной недостаточности.

На рис. 54.3 представлен алгоритм курации наследственного гемохроматоза согласно практическому руководству по диагностике и лечению гемохроматоза Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2007).

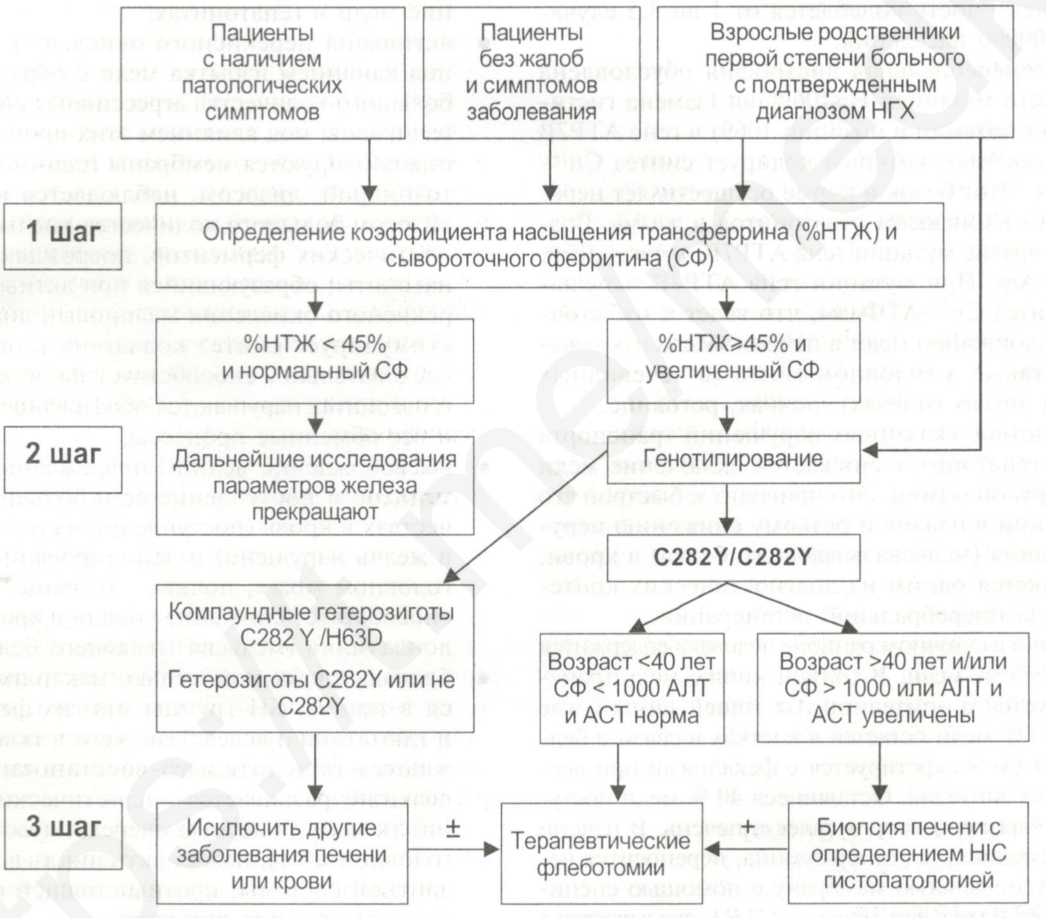


Рис. 54.3. Алгоритм менеджмента НГХ.
Примечание: HIC - концентрация железа в ткани печени

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

57 Лечение гепатоцеребральной дистрофии

Гепатоцеребральная дистрофия (гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона-Коновалова) — хроническое прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенным всасыванием в кишечнике меди и нарушением синтеза в печени медьсвязывающего белка церулоплазмина, что проявляется высоким содержанием меди в крови и отложением ее в тканях с преимущественным поражением печени, центральной нервной системы (чечевидных ядер, подкорковых центров и коры), почек, коричнево-зеленой пигментацией края роговицы.

Код по МКБ-10 Е83.0. Нарушения обмена меди.

Заболеваемость колеблется от 1 до 3,5 случаев на 100000 населения.

Гепатоцеребральная дистрофия обусловлена чаще всего мутацией His1069Glut (замена гистидина на глютамин в позиции 1069) в гене АТР7В (13 хромосома), который кодирует синтез Cu^{2+}-АТФазы. Этот белок в норме осуществляет перенос меди из лизосом гепатоцитов в желчь. Возможны другие мутации гена АТР7В, в частности, Cly267>Arg. При мутации гена АТР7В нарушается синтез Cu^{2+}-АТФазы, что ведет к избыточному накоплению меди в печени. Медь откладывается также в головном мозге (в чечевидных ядрах и других отделах), почках, роговице.

Вследствие указанных нарушений транспорта меди в гепатоцитах снижается включение меди в апоцерулоплазмин. Это приводит к быстрой его деградации в плазме и резкому снижению церулоплазмина (медьсвязывающего белка) в крови, что является одним из диагностических критериев гепатоцеребральной дегенерации.

Обычно в суточном рационе человека содержится около 4–5 мг меди. В тонкой кишке медь транспортируется в эпителиоциты тощей кишки, где около 60 % меди остается в клетках в связи с белком и затем экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия. Оставшиеся 40 % меди поступают в воротную вену и далее в печень. В печени медь отсоединяется от альбумина, переносится через синусоидальную мембрану с помощью специфического белка-переносчика CTR1, связывается с цитоплазматическими транспортными белками (COX17, ATOX1, CCS) и используется в синтезе ферментов цитохромоксидазы, супероксидазы, а также церулоплазмина. Далее, как указывалось выше, с помощью белка Cu^{2+}-АТФазы (медь-транспортирующей АТФазы) медь переносится из лизосом гепатоцита в желчный каналец. С желчью выводится около 80–85 % всей меди, поступившей в печень. Обратная реабсорбция меди, поступившей с желчью в кишечник, не происходит, так как ей препятствуют крупномолекулярные белки, с которыми медь связана в желчи.

Патогенез болезни Вильсона-Коновалова определяется следующими основными факторами:

- значительное снижение экскреции меди с желчью вследствие генетического дефекта медь-транспортирующей АТФазы и накопление меди в гепатоцитах;
- активация перекисного окисления липидов под влиянием избытка меди с образованием большого количества агрессивных свободных радикалов; под влиянием этих процессов дестабилизируются мембраны гепатоцитов митохондрий, лизосом, наблюдается выход из лизосом большого количества кислых протеолитических ферментов, повреждающих гепатоциты; образующийся при активации перекисного окисления малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена в печени и, следовательно, способствует фиброгенезу; в гепатоцитах нарушаются образование энергии и все обменные процессы;
- высвобождение меди из поврежденных гепатоцитов и поступление ее в больших количествах в кровь (поступление из гепатоцитов в желчь нарушено) и депонирование меди в головном мозге, почках, роговице — этому способствует снижение уровня в крови церулоплазмина (медьсвязывающего белка);
- блокада свободной медью, накапливающейся в тканях, SH-группы многих ферментов и глютатиона, вследствие чего в тканях снижаются окислительно-восстановительные реакции, развивается энергетический дефицит (к нему, в первую очередь, чувствителен головной мозг), падает активность антиоксидантной системы, противостоящей перекисному окислению липидов;
- постепенное развитие фиброза и цирроза печени, поражения головного мозга, почек.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Чрезвычайно важно вовремя диагностировать болезнь Вильсона-Коновалова и как можно раньше начать лечение. Хотя заболевание является неизлечимым, однако раннее лечение задерживает прогрессирование поражения печени и головного мозга и улучшает качество жизни больных.

Основные клинические проявления

- *Печеночные* — развитие клиники хронического гепатита, затем цирроза печени, возможна фульминантная печеночная недостаточность; возможно начало с развития клиники острого гепатита с возможным наступлением спонтанной ремиссии.
- *Церебральные* — выявляются обычно во втором-третьем десятилетии жизни: дизартрия, выраженный тремор рук, затруднения при письме, изменение походки, обеднение мимики, эмоциональная лабильность, монотонность речи, мозжечковые расстройства, часто сочетание тремора и ригидности мышц, прогрессирующее снижение интеллекта; дисфагия; атаксия, нарушение координации, иногда — эпилептические припадки.
- *Почечные* — канальцевые нарушения (аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, обнаружение в моче аминокислот треонина, тирозина, лизина, валина, фенилаланина); макро- и микрогематурия; небольшая протеинурия; снижение клубочковой фильтрации с возможным дальнейшим увеличением уровня креатинина в крови; периферические отеки; нефролитиаз.
- *Офтальмологические* — кольцо Кайзера-Флейшера (отложение зеленовато-бурого пигмента, содержащего медь, по периферии роговицы); на ранних стадиях отсутствует.
- *Эндокринологические* — аменорея; спонтанные аборты; задержка полового развития; гинекомастия; гирсутизм; ожирение; гипопаратиреоз.
- *Кардиальные* — кардиомиопатия с развитием сердечной недостаточности; аритмии сердца; артериальная гипотензия.
- *Мышечные и костно-суставные* — остеомаляция, остеопороз (обусловлены ренальной тубулопатией, гиперкальциурией, гиперфосфатурией); остеоартропатия; миопатия.
- *Гематологические* — анемия (возможна гемолитическая анемия), тромбоцитопения, снижение свертывающей активности крови в связи с нарушением синтеза в печени прокоагулянтов.
- *Гастроэнтерологические* — холелитиаз, панкреатит, возможно развитие спонтанного бактериального перитонита.
- *Дерматологические* — голубые лунки у ногтевого ложа (признак нечастый, но характерный), черный акантоз, гиперпигментация кожи.

Диагностические критерии

- Снижение уровня церулоплазмина в крови < 200 мг/л (норма 200—400 мг/л); уровень < 50 г/л — абсолютное доказательство болезни Вильсона-Коновалова. Следует помнить, что низкий уровень церулоплазмина может быть при любых патологических состояниях, характеризующихся гипопротеинемией (синдром мальабсорбции, нефротический синдром), а также при холестазе другой этиологии (первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит).
- Обнаружение кольца Кайзера-Флейшера (может не обнаруживаться у 50—62 % больных без неврологических проявлений болезни).
- Увеличение уровня нецерулоплазминовой меди в сыворотке крови (меди, связанной с сывороточным альбумином, аминокислотами) > 100 мкг/л (в норме 50—100 мкг/л).
- Увеличение содержания в крови свободной меди, как правило, более 3,9 мкмоль/л (норма 1,3-1,9 мкмоль/л).
- Повышение суточной экскреции меди с мочой > 100 мкг/сут (в норме < 40 мкг/сут). Следует учесть, что на ранних стадиях заболевания суточная экскреция меди с мочой может быть еще нормальной или увеличенной, но не до диагностически значимых величин; экскреция меди с мочой может быть увеличена при холестатическом синдроме любой этиологии.
- Высокая концентрация меди в ткани печени (> 250 мкг на 1 г сухой массы) при норме < 50 мкг на 1 г сухой массы; следует учесть, что этот показатель может быть увеличен при холестазе любой этиологии; концентрация меди в ткани печени определяется в биоптате.
- Высокий уровень включения изотопа меди в церулоплазмин — метод используется для подтверждения диагноза в сложных дифференциально-диагностических ситуациях. Измеряют радиоактивность сыворотки крови больного через 1, 2, 4 и 48 ч после приема изотопа меди ^{64}Cu. В норме и при отсутствии болезни Вильсона-Коновалова регистрируются два пика концентрации меди в крови: I — в течение первых двух часов после приема препарата, II — через 48 часов (второй пик обусловлен

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

включением меди в церулоплазмин и освобождением ее в циркуляцию); при болезни Вильсона-Коновалова второй пик концентрации меди в крови не регистрируется.

- Выявление носительства мутировавшего гена ATP7B.

Первые два из приведенных критериев (снижение уровня церулоплазмина в крови и наличие кольца Кайзера-Флейшера) являются скрининговыми, остальные применяются для уточнения диагноза заболевания.

Скрининг на возможность наличия болезни Вильсона-Коновалова следует обязательно проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие проявления:

- повышение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы неясного генеза или констатация хронического гепатита, цирроза печени, фульминантной печеночной недостаточности, причина которых остается неизвестной;
- наличие у пациента тремора, нарушений походки, поведения, координации, дизартрии и других неврологических нарушений неустановленного генеза;
- необъяснимая гемолитическая анемия при отрицательной реакции Кумбса;
- наличие психических дисфункций в комбинации с неврологической симптоматикой с рефрактерностью к проводимой терапии, особенно на фоне клинических признаков или лабораторных проявлений поражения печени;
- семейный анамнез по болезни Вильсона-Коновалова.

Инструментальные исследования применяются для диагностики поражения головного мозга.

Компьютерная томография головного мозга выявляет двусторонние изменения в виде щелевидных очагов в базальных отделах или больших очагов в зрительном бугре или зубчатом ядре, атрофию базальных ганглиев, ствола мозга, мозжечка, коры головного мозга.

Магнитно-резонансная томография позволяет более рано (по сравнению с компьютерной томографией) обнаружить фокальные изменения белого вещества в области варолиева моста и в глубоких ядрах мозжечка, генерализованную атрофию коры.

Лечебная программа

1. Лечебное питание.
2. Применение препаратов, способствующих выведению меди из организма больного.
3. Применение препаратов, нарушающих всасывание меди в кишечнике.
4. Трансплантация печени.

Лечебное питание

Больному назначается диета № 5 (она изложена в главе «Лечение хронического гепатита») с постоянным исключением продуктов, богатых медью (баранины, кур, уток, колбас, рыбы, ракообразных, печени животных, овсяной каши, шампиньонов, кресс-салата, редиса, бобовых, орехов, чернослива, шоколада, какао, меда, перца, лука). Наряду с этим диета должна содержать оптимальное количество белка. Необходимо также учесть, что медь может содержаться также в питьевой воде. Поэтому следует проверить питьевую воду на содержание в ней меди, и если ее количество превышает 0,2 pmm, следует использовать для питья дистиллированную воду.

Применение препаратов, выводящих медь из организма больного

D-пеницилламин

Препаратом выбора является D-пеницилламин (купренил) — выпускается в капсулах по 0,15 г, 0,25 г и в таблетках по 0,25 г. Механизм действия препарата при болезни Вильсона-Коновалова:

- образует с медью комплексное хелатное соединение, которое легко фильтруется через почечные клубочки, в итоге увеличивается выведение меди с мочой;
- ингибирует синтез соединительной ткани в печени;
- уменьшает выраженность воспалительных реакций в печени;
- увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона и способность гепатоцитов противостоять перекисному окислению липидов и повреждающему гепатоциты действию свободнорадикальных соединений.

Наиболее целесообразна следующая *методика лечения D-пеницилламином.* Вначале назначается суточная доза 0,15–0,25 г. Затем каждые 10 дней производится постепенное повышение дозы на 0,25 г до достижения суточной дозы 1500 мг (это обычная суточная доза, которую делят на 3–4 приема). Перед началом лечения целесообразно определить исходную суточную экскрецию меди с мочой и титрование суточной дозы D-пеницилламина производить под контролем величины суточного выделения меди

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

с мочой (ее определяют через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца лечения, далее ежегодно). Принято считать, что критерием адекватной (оптимальной) суточной дозы D-пеницилламина является увеличение экскреции меди до 2000–5000 мкг/сут. Как правило, этого удается достичь при суточной дозе препарата 1,5 г (редко 2 г). Эту оптимальную дозу D-пеницилламина (обычно 1,5 г) больной принимает до наступления клинического эффекта (обычно на это уходит несколько месяцев, чаще около 6 месяцев, иногда 9 месяцев), после чего можно попытаться снизить дозу D-пеницилламина до поддерживающей, которая может колебаться от 0,75 до 1,25 г/сут, при этом экскреция меди с мочой обычно снижается до 500–1000 мкг/сут. Поддерживающую суточную дозу D-пеницилламина следует принимать пожизненно. Ежегодно следует обсуждать вопрос о дозе препарата D-пеницилламина, при этом принимаются во внимание выраженность и динамика клинической симптоматики, суточная экскреция меди с мочой. Каждые 2 года целесообразно производить биопсию печени с определением содержания меди в 1 г сухого вещества ткани печени. Указанные исследования позволяют решить вопрос о необходимости увеличения или уменьшения поддерживающей дозы D-пеницилламина.

Следует учесть, что в первые 2–4 недели лечения возможно усиление неврологической симптоматики (это связано с мобилизацией меди из печени и повышением ее содержания в головном мозге) и даже ухудшение функциональной способности печени, о чем следует предупредить больного, приступая к его лечению, однако в последующем, через несколько месяцев обязательно наступает улучшение состояния.

Многие рекомендуют при ухудшении неврологической симптоматики уменьшить дозу D-пеницилламина (возможно даже до 250 мг/сут) или заменить его другими медьхелатирующими препаратами (см. далее).

У 70–80 % больных через 2–3 года лечения может полностью исчезнуть кольцо Кайзер-Флейшера. Значительное уменьшение клинических симптомов (в некоторых случаях даже полное исчезновение симптоматики) и активности процесса по данным биопсии печени наступает через несколько лет непрерывного лечения.

При лечении D-пеницилламином возможно развитие побочных эффектов:

- гематологические осложнения (агранулоцитоз, преходящая тромбоцитопения, лейкоцитопения, анемия); развиваются в первые 4–6 недель лечения; в этой ситуации необходимо значительно уменьшить дозу D-пеницилламина или даже отменить его; для своевременного выявления гематологических осложнений необходимо делать общий анализ крови в первые 6 недель еженедельно, а в последующем 1 раз в месяц;
- почечные осложнения (нефротический синдром); развивается у некоторых больных в первые месяцы или в первые 2 года лечения; при выраженном нефротическом синдроме лечение D-пеницилламином следует приостановить, если нефротический синдром при этом не исчезает, необходимо прибегнуть к лечению его глюкокортикоидами;
- развитие реакции гиперчувствительности (лихорадка, интенсивный кожный зуд, кожные сыпи, лимфаденопатия); в этой ситуации лечение D-пеницилламином возобновляют в начальной дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном 20 мг/сут, затем в течение месяца дозу D-пеницилламина постепенно повышают, дозу преднизолона постепенно снижают и отменяют, в некоторых случаях удается обойтись без применения преднизолона;
- дерматопатии, пузырчатка, акантоз, синдром Гудпасчера, волчаночноподобный синдром, миастенический синдром — указанные осложнения развиваются обычно спустя 2 года после начала лечения D-пеницилламином у 5 % больных. Обычно в этих ситуациях D-пеницилламин отменяют и проводят лечение другими препаратами (см. далее).

Следует помнить, что при лечении D-пеницилламином нарушается всасывание в кишечнике витамина B_6 (антипиридоксиновый эффект D-пеницилламина), поэтому следует дополнительно назначать витамин B_6 в дозе 25–50 мг/сут внутрь или вводить парентерально (внутримышечно) 5 % раствор в количестве 1–2 мл.

Триентин (триэтилена тетрамин)

Триентин — второй препарат для лечения болезни Вильсона-Коновалова, рассматривается как альтернатива D-пеницилламину. Триентин образует комплексное соединение с медью и способствует выведению ее с мочой, применяется обычно при непереносимости D-пеницилламина (развитие выраженных побочных эффектов) или недостаточной его эффективности. Триентин принимают до еды в суточной дозе 1–2 г, разделенной на 3 приема. Следует помнить о том, что иногда при лечении триентином развивается сидеробластная анемия.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Британский антилюизит

Британский антилюизит (2,3-димеркаптопропанол) — медь-хелатирующий препарат, связывает медь и способствует ее выведению из организма. Ранее применялся для лечения болезни Вильсона-Коновалова внутримышечно в дозе 200—300 мг 2 раза в день в течение многих месяцев до получения эффекта. Однако инъекции препарата очень токсичны, а длительное применение приводит к различным токсическим эффектам и развитию плеторы.

В настоящее время британский антилюизит применяется только тогда, когда при лечении D-пеницилламином отмечается ухудшение неврологической симптоматики.

Унитиол

Унитиол связывает и выводит медь из организма, применяется в виде 5 % раствора по 10 мл внутримышечно ежедневно, на курс 30 инъекций, повторные курсы — через 2—3 месяца. Эффективность лечения невелика, может применяться временно вместо D-пеницилламина в случае развития побочных эффектов.

Применение препаратов, нарушающих всасывание меди в кишечнике

Препараты цинка

Цинк вступает в конкурентные отношения с медью за связывание с белком-транспортером на мембране энтероцитов, что приводит к уменьшению всасывания меди в тонкой кишке, в дальнейшем невсосавшаяся медь выводится с калом. Препараты цинка применяются преимущественно на ранних стадиях заболевания, а также временно вместо D-пеницилламина при развитии побочных явлений. Суточная доза цинка сульфата 150 мг.

Цинктерал — выпускается в таблетках, 1 таблетка содержит 0,2 г цинка сульфата, применяется по 1 таблетке 1 раз в день или по $^1/_2$ таблетки 2 раза в день до еды.

Цинка сульфат — применяется в порошках по 0,05 г 3 раза в день до еды. Одновременное лечение D-пеницилламином и препаратами цинка не рекомендуется.

Переносимость препаратов цинка хорошая, возможны диспептические явления.

Аммония тетратиомолибдат

Тетратиомолибдат образует комплексные соединения с медью в кишечнике и в сыворотке крови, что уменьшает абсорбцию меди в тонкой кишке и отложение ее в тканях. Применяют в суточной дозе 120 (20 мг 3 раза в день во время еды и 60 мг на ночь независимо от еды). При лечении тетратиомолибдатом возможно угнетение кроветворения и развитие панцитопении. В отличие от D-пеницилламина, при лечении тетратиомолибдатом не ухудшается неврологическая симптоматика. В связи с этим тетратиомолибдат рекомендуется для инициальной терапии больных с выраженными неврологическими проявлениями заболевания.

При болезни Вильсона-Коновалова целесообразна также дополнительная терапия антиоксидантами (витамины Е), гепатопротекторами (легалон, фосфоглив, гепатосан и др.), поливитаминными комплексами.

Особенности лечения гепатоцеребральной дистрофии у беременных женщин

Согласно Brewer G.J. и Askari F.K., (2005) в качестве начального и поддерживающего лечения могут применяться цинк или триентин. Пеницилламин обладает тератогенным эффектом. Прекращение лечения заболевания при беременности может привести к острой печеночной недостаточности.

Пересадка печени

Основными показаниями к трансплантации печени являются:

- фульминантная печеночная недостаточность, сочетающаяся с гемолизом и гиперурикемией;
- прогрессирование печеночной недостаточности, не корригируемой медикаментозной терапией.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

58 Лечение лекарственных гепатопатий

Лекарственные гепатопатии — поражения печени различного характера, обусловленные гепатотоксичными лекарственными средствами.

Лекарственные препараты являются причиной желтухи у 2–5 % госпитализированных больных, причиной гепатитов у 40 % пациентов в возрасте старше 40 лет и причиной острой печеночной недостаточности у 25 % больных (А. О. Буеверов, 2005).

С. Д. Подымова (2005) выделяет два основных типа лекарственных повреждений печени:

- истинные гепатотоксические реакции, зависящие от дозы лекарственного препарата (чем выше доза препарата, тем выше вероятность повреждения печени);
- повреждения печени, обусловленные лекарственной идиосинкразией (индивидуальной гиперчувствительностью); этот тип поражения печени может вызываться любым лекарственным препаратом, хотя, разумеется, есть препараты, при употреблении которых риск гепатопатии значительно выше по сравнению с другими лекарственными средствами.

Истинные гепатотоксические реакции, зависящие от дозы, чаще всего развиваются при лечении, прежде всего, парацетамолом (токсическая гепатотропная доза составляет, в среднем, 10–20 г в сутки, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наполовину меньше — 5,0–10,0 г), а также при лечении тетрациклином (доза больше 2,0 г при приеме внутрь и больше 1,0 г при внутривенном введении) и цитостатиками (6-меркаптопурином, азатиоприном, метотрексатом, уретаном).

В развитии лекарственных гепатопатий участвуют следующие молекулярные механизмы на уровне гепатоцитов, эпителиальных клеток желчных протоков:

- повреждение мембран гепатоцитов и их органелл (разрушение клеточного цитоскелета);
- перекисное окисление липидов и накопление свободных радикалов и перекисей, повреждающих лизосомальные мембраны и способствующих выходу в цитоплазму агрессивных протеолитических ферментов;
- денатурация белков гепатоцитов;
- нарушение функций митохондрий и дефицит АТФ;
- образование гаптенов, что в последующем может способствовать развитию аутоиммунных реакций, направленных против гепатоцитов;
- блокада транспортной РНК;
- связывание с мембранными рецепторами и нарушение их функции;
- связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами;
- нарушение гомеостаза ионов кальция в гепатоцитах.

Большое значение в патогенезе лекарственных поражений играет нарушение процессов биотрансформации, которые осуществляются в 2 фазы. В фазе 1 развиваются преимущественно окислительные реакции, опосредованные цитохромами Р450, при этом образуются активные промежуточные метаболиты, некоторые из них являются гепатотоксичными. В фазе 2 происходит конъюгация вышеназванных метаболитов с глютатионом, сульфатом или глюкуронидом с образованием при этом нетоксичных гидрофильных соединений, которые выводятся из печени в кровь или желчь.

При лекарственных гепатопатиях особенно значимо нарушена вторая фаза биотрансформации лекарственных веществ.

Основные формы лекарственных гепатопатий (И. Г. Никитин и соавт., 2005) представлены в табл. 58.1.

Лечебная программа при лекарственных гепатопатиях

Немедленная отмена препарата, вызвавшего поражение печени

Отмена гепатотоксичного лекарственного средства способствует обратному развитию патологических изменений печени. Если лекарственная гепатопатия выражена нерезко, то отмены препарата бывает достаточно для восстановления функции печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 58.1. Основные формы лекарственных гепатопатий

Патология	Препараты
Острые поражения	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность	Парацетамол, фиалуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилтиоурацил, вальпроевая кислота, флутомид
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены, триметоприм-сульфометоксазол, тиобендазол, толбутамид
Смешанные воспалительно-холестатические	Карбимазол, хлорпропамид, диклоксациллин, метимазол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хинидин, прокаинамид, сульфаниламиды
Стеатоз: макровезикулярный	Глюкокортикоиды, L-аспарагиназа, метотрексат, моноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
микровезикулярный	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиалуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда-Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилендиоксиамфетамин
Хронические поражения	
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилстильбэстрол, полное парентеральное питание
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Пелиоз*	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидроксимочевина, оральные контрацептивы, тамоксифен
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилен, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бусульфан, циклофосфамид, даунорубицин, тиогуанин, алкалоиды пирролизидина
Опухоли:	
• фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
• аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
• гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
• холангиокарцинома	Торотраст
• гепатобластома	Эстрогены
• ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид, торотраст

*** Примечание:** пелиоз печени — появление в печени наполненных кровью кист размером от 1 мм до 4 см в диаметре, которые сообщаются с синусоидами печени. Предполагается, что кисты являются аневризмоподобными расширениями синусоидов. Стенки кист составляют гепатоциты, эндотелиоциты и фибробласты.

Дезинтоксикационная терапия

Дезинтоксикация производится обязательно с помощью внутривенных капельных инфузий изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера, 5 % раствора глюкозы, реамберина (см. главу «Лечение хронического гепатита»).

При развитии острой печеночной недостаточности возникает необходимость проведения сеансов плазмафереза, внутривенных инфузий препаратов разветвленных аминокислот — гепасол и др. (см. раздел «Лечение острой печеночной недостаточности»).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Экстренное использование специфических антидотов

Это мероприятие обоснованное, но, к сожалению, эффективный специфический антидот известен лишь при гепатопатии, обусловленной острым отравлением парацетамолом. Таким антидотом является N-ацетилцистеин, который сразу принимают внутрь в дозе 140 мг/кг с последующим приемом по 70 мг/кг каждые 4 ч.

Лечение хофитолом

Хофитол — очищенный экстракт сока свежих листьев артишока полевого, выпускается в ампулах по 5 мл (0,1 г чистого вещества) и таблетках по 0,2 г. Хофитол обладает антиоксидантным действием (подавляет активность перекисного окисления липидов), антитоксическим и желчегонным эффектами. Одновременно препарат значительно улучшает функциональное состояние гепатоцитов, стабилизирует их мембраны, увеличивая синтез фосфолипидов. Кроме того, хофитол увеличивает клубочковую фильтрацию и снижает содержание в крови креатинина. Препарат традиционно применяется для лечения хронической почечной недостаточности. С. Д. Подымова (2005) считает, что хофитол показан при всех клинических формах лекарственного повреждения печени, и рекомендует в острую фазу гепатопатии вводить внутривенно 5–10 мл струйно в течение 10–14 дней, а затем применять внутрь по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2–3 недель.

Лечение адеметионином (гептралом)

Механизм действия адеметионина изложен в главе «Лечение первичного склерозирующего холангита». Лечение адеметионином рекомендуется прежде всего при лекарственном поражении печени с синдромом внутрипеченочного холестаза, хотя может быть полезно и без наличия холестаза. Адеметионин (гептрал) вводится внутривенно 1 раз в день по 800 мг в течение 10–14 дней, затем принимается внутрь в суточной дозе 1200–1600 мг (3–4 таблетки) в течение 14 дней.

Лечение эссенциальными фосфолипидами и другими гепатопротекторами

При различных формах лекарственного поражения печени применяются эссенциальные фосфолипиды в виде препаратов эссенциале Н, эссенциале форте Н и другие гепатопротекторы (катерген, силимарин и др.) в связи с их гепатопротекторным и мембраностабилизирующим эффектом (подробно описаны в гл. «Лечение хронического гепатита»).

Лечение урсодезоксихолевой кислотой

В настоящее время лечение урсодезоксихолевой кислотой при лекарственном повреждении печени применяется почти постоянно, особенно при развитии внутрипеченочного холестаза. Механизм действия препарата см. в главе «Лечение первичного склерозирующего холангита». Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) применяется внутрь в дозе 250 мг в сутки в течение 4–6 недель, что приводит к значительному улучшению биохимических и морфологических показателей.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Глюкокортикостероиды не считаются обязательными лекарственными препаратами при лечении медикаментозного поражения печени. Однако их применение может предотвратить развитие тяжелого синдрома цитолиза и холестаза, особенно при явных и сопутствующих аллергических реакциях. Наибольшее предпочтение отдается метилпреднизолону, который принимается внутрь в суточной дозе 24–28 мг до улучшения состояния, затем производится еженедельное снижение дозы на 4 мг до нормализации биохимических и клинических показателей.

Метаболическая коферментная и гепатопротекторная терапия

Указанные лекарственные средства могут применяться в комплексе лечебных мероприятий при медикаментозной гепатопатии, хотя, возможно, не имеют решающего значения. Метаболическая, коферментная и гепатопротекторная терапия изложены в главе «Лечение хронического вирусного гепатита».

Трансплантация печени

Необходимость в трансплантации печени может возникать при фульминантной печеночной недостаточности. Своевременно выполненная трансплантация печени позволяет выжить 70–80 % больных.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

59 Лечение алкогольной болезни печени

Алкогольная болезнь печени — это различные формы поражения печени, возникающие при злоупотреблении алкоголем. Большинство исследователей считает, что алкогольная болезнь печени возникает при ежедневном употреблении мужчинами 40–80 г этанола, женщинами — более 40 г этанола в течение срока не менее 5 лет (А. О. Буеверов, 2002) Употребление 40 г чистого алкоголя в день (эквивалентно 100 мл водки крепостью 40%, или 400 мл сухого вина крепостью 10%, или 800 мл пива крепостью 5%) создает значительный риск развития алкогольной болезни печени.

К факторам риска развития алкогольной болезни печени относятся (О. И. Костюкевич, 2007):

- «опасные» дозы алкоголя (они приведены выше, безопасных доз алкоголя не существует, различают малоопасные, опасные и очень опасные дозы); малоопасной дозой для мужчин считается 40–60 мл 96 % этанола в сутки, опасной — 80–160 мл и очень опасной — более 160 мл в сутки; для женщин эти дозы в 2 раза меньше;
- генетическая предрасположенность, она объясняется в определенной степени генетическим полиморфизмом ферментных систем алкогольдегидрогеназы, цитохрома P450 и ацетальдегиддегидрогеназы. Лица, имеющие низкую активность ацетальдегиддегидрогеназы, хуже переносят алкоголь (весьма токсичный его метаболит ацетальдегид при низкой активности ацетальдегиддегидрогеназы медленно и недостаточно метаболизируется в ацетат) и в меньшей мере предрасположены к алкоголизму. Имеет также значение полиморфизм генов, кодирующих белки CD14 (рецептор липополисахаридов, расположенный на мембране нейтрофилов, моноцитов, макрофагов) и провоспалительные цитокины ИЛ-10, фактор некроза опухоли-α;
- пол — женщины в большей мере предрасположены к алкогольной болезни печени;
- препараты с отрицательным гепатотропным действием;
- вирусные гепатиты;
- дефицит массы тела или ожирение.

Различают следующие формы алкогольной болезни печени:

- жировой гепатоз (жировая дистрофия печени);
- алкогольный гепатит (острый и хронический);
- фиброз печени;
- цирроз печени.

Коды алкогольной болезни печени в соответствии с МКБ-10 представлены в табл. 59.1.

В развитии алкогольной болезни печени играют роль следующие патогенетические факторы, которые следует учитывать в лечении больных:

- непосредственное токсическое действие на печень алкоголя и его метаболита ацетальдегида (он в 20–30 раз более токсичен, чем алкоголь), что приводит к нарушению функции мембран гепатоцитов, угнетению активности митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования, значительному снижению синтеза АТФ в гепатоцитах, нарушению белкового обмена в них;
- выраженная активация процессов перекисного окисления липидов с образованием чрезвычайно гепатотоксичных свободных радикалов и перекисей;
- усиление синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α);
- увеличение концентрации в гепатоцитах NADH при окислении этанола, что приводит к нарастанию синтеза глицеро-3-фосфата, способствует эстерификации жирных кислот, син-

Таблица 59.1. Коды алкогольной болезни печени в соответствии с МКБ-10

K70 Алкогольная болезнь печени
K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени
K70.1 Алкогольный гепатит
K70.2 Алкогольный фиброз печени
K70.3 Алкогольный цирроз печени

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

тезу триглицеридов и, следовательно, их накоплению в печени (жировая дистрофия печени);

- усиление под влиянием ацетальдегида синтеза трансформирующего фактора роста, который способствует трансформации клеток Ито в фибробласты, продуцирующие коллаген (развитие в печени фиброза);
- повышенное образование ангиотензиногена и ангиотензина II, которые усиливают синтез соединительной ткани в печени;
- включение аутоиммунных механизмов, в частности, образование в низких титрах антиядерных, антигладкомышечных антител и антител к алкогольному гиалину, повышение содержания сывороточных IgA, высокая активность цитотоксических Т-лимфоцитов.

Приступая к лечению алкогольной болезни печени, необходимо быть уверенным в точном ее диагнозе. Диагностика алкогольной болезни печени базируется на следующих основных положениях:

- наличие клинических и лабораторных проявлений, а также инструментальных признаков (прежде всего данных ультразвукового исследования печени) определенной нозологической формы поражения печени (жирового гепатоза, острого или хронического гепатита, цирроза печени);
- наличие признаков хронической алкогольной интоксикации (использование опросника CAGE – (аббревиатура составлена по ключевым словам вопросов на английском языке) (табл. 59.2), анкеты ПАС — постинтоксикационного алкогольного синдрома (табл. 59.3), определение физикальных признаков хронической алкогольной интоксикации — сетка LeGo, констатация лабораторных признаков хронической интоксикации).

К физикальным признакам хронической алкогольной интоксикации относятся признаки,

Таблица 59.2. Опросник CAGE

C	Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
A	Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют употребление Вами спиртных напитков?
G	Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
E	Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья?

Примечание: положительный ответ на 2 и более вопроса опросника CAGE указывает на скрытое пристрастие к алкоголю.

Таблица 59.3. Выявление хронической алкогольной интоксикации (анкета ПАС)

1. Беспокойство и возбуждение	19. Отсутствие аппетита
2. Бледность, холодная и влажная кожа	20. Ощущение сердцебиения
3. Боль в области сердца	21. Перебои в работе сердца
4. Гиперемия (чрезмерное покраснение) лица	22. Повышенное отделение слюны
5. Головная боль	23. Потребность закурить
6. Головокружение	24. Потребность принять лекарство
7. Дрожание пальцев рук	25. Провалы в памяти о событиях, происходивших накануне
8. Желание принять алкоголь	26. Раздражительность и озлобление
9. Желтушность кожных покровов	27. Рвота и тошнота
10. Изменение чувствительности кожи (повышение, снижение)	28. Рвота кровавая
11. Нарушение стула (понос, запор)	29. Снижение полового влечения
12. Недомогание и утомляемость	30. Сухость во рту
13. Нервное напряжение	31. Сыпь на коже
14. Носовые кровотечения	32. Чрезмерный аппетит
15. Обморочные состояния	33. Чрезмерная жажда
16. Одышка	34. Чрезмерная потливость (ночные поты)
17. Отеки на ногах	35. Шатающаяся походка
18. Отечность лица	

Примечание: 15 и более положительных ответов на анкету ПАС (постинтоксикационного алкогольного синдрома) позволяет предполагать высокую вероятность систематического употребления небезопасных доз алкоголя (П. П. Огурцов, В. П. Нужный, 2001).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

описанные P.M.LeGo (1976) — «сетка LeGo» в модификации О.Б.Жаркова и соавт. (2000):

- ожирение;
- дефицит массы тела;
- транзиторная артериальная гипертензия;
- тремор;
- полинейропатия;
- мышечная атрофия;
- гипергидроз;
- гинекомастия;
- увеличение околоушных желез;
- обложенный язык;
- наличие татуировки;
- контрактура Дюпюитрена;
- венозное полнокровие конъюнктивы;
- гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров;
- гепатомегалия;
- пальмарная эритема;
- следы травм, ожогов, костных переломов, обморожений.

Наличие семи или более из приведенных признаков делает высокой вероятность хронической алкогольной интоксикации.

Лабораторные признаки злоупотребления алкоголем:

- увеличение среднего объема эритроцитов (макроцитоз);
- лейкоцитоз;
- увеличение содержания в крови γ-глютамилтранспептидазы;
- повышение в крови уровня аспарагиновой аминотрансаминазы, соотношение АсАТ/АлАТ > 2,0 за счет преобладания активности аспарагиновой аминотрансферазы;
- повышение содержания в крови IgA;
- повышение содержания в крови безуглеводистого (десиализированного) трансферрина (его концентрация повышается при употреблении алкоголя в дозе не менее 50—80 г в день на протяжении последних 7 дней (чувствительность теста — 69—91 %, специфичность — 100 %).
- при морфологическом исследовании печени выявляют преимущественно крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, инфильтрацию ткани печени полиморфноядерными лейкоцитами, перивенулярный фиброз, алкогольный гиалин (тельца Мэллори) в цитоплазме гепатоцитов.

Программа лечения

Принципы лечения всех алкогольных поражений печени в основном одинаковы и заключаются в следующем.

Прекращение приема алкоголя

Прекращение приема алкоголя является обязательным условием при любой форме алкогольного поражения печени. В ряде случаев при сравнительно нетяжелой патологии печени (например, при жировом гепатозе) возможно даже полное излечение, а при других формах алкогольной болезни значительное улучшение при категорическом прекращении приема алкоголя. При продолжающемся приеме алкоголя лечение алкогольного поражения печени является абсолютно бесперспективным. Доказательством прекращения приема алкоголя является нормализация содержания в крови трансферрина, не содержащего сиаловых кислот (определяется иммунологическим или электрофоретическим методом) — десиализированный трансферрин.

Лечебное питание

Учитывая поражение печени, следует рекомендовать лечебное питание, соответствующее столу № 5 (подробно см. в главе «Лечение хронического гепатита»). Энергетическая ценность рациона может достигать 2800—3000 ккал/сутки в зависимости от массы тела больного, количество белка в диете составляет 1,0—1,5 г/кг при отсутствии печеночной энцефалопатии. Диета должна быть обогащена витаминами, содержать все необходимые микроэлементы. Следует учесть, что особенно важно обеспечить организм пациента с помощью полноценного питания достаточным количеством фолиевой кислоты (не менее 0,2 мг в сутки) и тиамина (не менее 2 мг в сутки), среди микроэлементов особое внимание уделяется селену в связи с его выраженной антиоксидантной активностью (содержание селена должно быть не менее 0,5 мг в суточном рационе) и цинку (необходимо употреблять в сутки не менее 10—15 мг). Обеспечить суточную потребность в витаминах и микроэлементах можно с помощью сбалансированных поливитаминных комплексов с микроэлементами или путем применения специальных биологических добавок. При развитии у пациента алкогольного цирроза при наличии асцита необходимо ограничивать количество поваренной соли в рационе и учитывать наличие или отсутствие печеночной энцефалопатии (подробно о питании при циррозе см. главу «Лечение циррозов печени»). При развитии жирового гепатоза или стеатогепатита следует ограничивать количество употребляемых с пищей жиров.

Лечение эссенциальными фосфолипидами

Лечение эссенциальными фосфолипидами получило наибольшее распространение среди всех

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

других методов лечения алкогольной болезни печени. Применение фосфолипидов эссенциальных показано при любой форме алкогольного поражения печени. Особенно эффективны эссенциальные фосфолипиды при алкогольном жировом гепатозе и стеатогепатите. Эссенциальные фосфолипиды применяются в виде препаратов *эссенциале, эссенциале Н, эссливер.* Подробно об этих препаратах и механизме действия см. в главе «Лечение хронического гепатита». На фоне лечения этими средствами быстрее купируются боли в области правого подреберья, исчезают диспепсические явления, нормализуются размеры печени (при отсутствии цирроза печени) и показатели активности сывороточных аланиновой аминотрансферазы и γ-глютамилтранспептидазы.

Эссенциале, эссенциале Н, эссливер выпускаются в капсулах, содержащих 300 мг эссенциальных фосфолипидов. При алкогольном поражении печени рекомендуется прием эссенциальных фосфолипидов во время еды по 600 мг (2 капсулы 3 раза в день) в течение 3–6 месяцев. При остром алкогольном гепатите и выраженном обострении хронического алкогольного гепатита целесообразно использование эссенциале Н (в 5 мл — 250 мг эссенциальных фосфолипидов) внутривенно по 5–10 мл (10–14 вливаний) в сочетании с приемом в день 6 капсул 1–2 мес, далее 3–4 капс.

Panos и соавт. (1990) в плацебо-контролируемом исследовании показали, что выживаемость в группе больных острым алкогольным гепатитом, лечившихся эссенциальными фосфолипидами, была выше, чем в контрольной (69 и 49 %, соответственно).

Лечение адеметионином (гептралом)

В лечение любого варианта алкогольной гепатопатии целесообразно включение S-аденозил-L-метионина (адеметионина, гептрала). Подробно о механизме действия этого препарата см. в главе «Лечение первичного склерозирующего холангита». Здесь лишь еще раз следует подчеркнуть, что адеметионин образуется в организме из метионина под влиянием фермента S-аденозилметионинсинтетазы, является выраженным антиоксидантом, восполняет эндогенный дефицит адеметионина, увеличивает образование в гепатоцитах глютатиона, таурина (эти вещества играют важную роль в процессах детоксикации, в частности, таурин уменьшает накопление токсических желчных кислот в гепатоцитах), ускоряет регенерацию печени, тормозит развитие фиброза, уменьшает явления холестаза, абстинентный синдром и депрессию у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

При лечении тяжелого алкогольного поражения печени (острый алкогольный гепатит, цирроз печени, особенно с нарушением ее функциональной способности и синдромом холестаза), алкогольном абстинентном и депрессивном синдромах целесообразно вводить гептрал 400–800 мг внутривенно (растворяется в 5–10 мл прилагаемого растворителя) или внутримышечно в течение первых двух-трех недель, далее в качестве поддерживающей терапии 2–4 таблетки в день (1 таблетка содержит 400 мг адеметионина) в течение 3–6 месяцев. При алкогольном жировом гепатозе или стеатогепатите можно ограничиться приемом препарата внутрь в указанных дозах в течение 3 месяцев препарат положительно влияет на выживаемость больных.

Лечение хофитолом

Хофитол — экстракт сока свежих листьев артишока полевого, выпускается в таблетках по 0,2 г и в ампулах по 5 мл, в которых содержится 200 мг активного вещества. Содержимое ампулы может вводиться внутримышечно и внутривенно. Для внутривенного введения препарата необходимо содержимое ампулы растворить в 500 мл 5 % раствора глюкозы и вводить капельно. Применение хофитола в лечении алкогольной гепатопатии обосновано следующими *благоприятными эффектами* препарата:

- уменьшение или купирование астенического и диспепсического синдромов, развившихся в результате эндогенной и экзогенной интоксикации, в том числе алкогольной;
- торможение синтеза холестерина;
- усиление образования желчи (холеретическое действие);
- уменьшение выраженности жировой дистрофии печени;
- торможение активности перекисного окисления липидов, выраженный антиоксидантный эффект;
- гепатоцитопротекторный эффект.

П. Я. Григорьев (2003) рекомендует применять хофитол следующим образом: вводить внутривенно капельно по 5–10 мл в 5 % растворе глюкозы 1 раз в день в течение 7 дней (интенсивный курс лечения) и затем применять внутрь по 2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 3 недель.

Лечение хофитолом целесообразно при любой форме алкогольного поражения печени, особенно при алкогольном жировом гепатозе и алкогольном стеатогепатите.

Следует также отметить, что хофитол значительно уменьшает интоксикацию при почечной недостаточности.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение урсодезоксихолевой кислотой

Подробно о механизме действия урсодезоксихолевой кислоты см. в главе «Первичный склерозирующий холангит».

Как указывает С. Д. Подымова (2005), урсодезоксихолевая кислота показана при всех формах алкогольной болезни печени. Объясняется это многочисленными положительными эффектами, в том числе антихолестатическим, противовоспалительным (урсодезоксихолевая кислота тормозит секрецию провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-α), антифиброгенным, иммуномодулирующим, антиапоптотическим. Доказано клиническое и гистологическое (по данным биопсии печени) улучшение у больных алкогольной болезнью печени под влиянием урсодезоксихолевой кислоты (Pievriset и соавт., 1991).

В инструкции к препарату среди показаний называются алкогольные поражения печени.

В «Рациональной фармакотерапии заболеваний органов пищеварения» под ред. В. Т. Ивашкина (2003) рекомендуется применять урсодезоксихолевую кислоту (урсофальк, урсосан) в дозе 15 мг/кг/сут, принимая всю дозу вечером, в течение 3–6 месяцев при алкогольном жировом гепатозе и алкогольном гепатите.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Отношение к применению глюкокортикостероидов при лечении алкогольных поражений печени однозначное: они назначаются пациентам с особенно тяжелым течением алкогольного гепатита и, следовательно, со значительным нарушением функции печени, т. е. при индексе Мэддрея > 32 (А. О. Буеверов, М. В. Маевская, 2005). Индекс или коэффициент Мэддрея вычисляется следующим образом:
4,6 × (разность между протромбиновым временем больного и в контроле в секундах) + уровень сывороточного билирубина в мг/дл.

У больных с величиной коэффициента (индекса) Мэддрея > 32 вероятность летального исхода в текущую госпитализацию превышает 50 %.

Обоснованием для назначения глюкокортикостероидных препаратов при остром алкогольном гепатите являются результаты рандомизированных исследований, показавших снижение летальности больных почти в 2 раза в текущую госпитализацию (цит. С. Д. Подымова, 2005; А. О. Буеверов, М. В. Маевская, 2005), особенно при наличии энцефалопатии. Рекомендуется применение внутрь *метилпреднизолона* (медрола) 32 мг/сут (или эквивалентные дозы *преднизолона*) в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы до полной отмены. В наиболее тяжелых случаях вводят преднизолон внутривенно капельно в дозе 300 мг 1 раз в день в течение 3 дней, после чего продолжают прием препарата внутрь.

Влияние глюкокортикостероидной терапии на летальность сохраняется в течение 1 года и постепенно исчезает в течение 2 лет.

Положительный эффект глюкокортикостероидной терапии связан с выраженным противовоспалительным эффектом (в первую очередь, с подавлением синтеза прововоспалительных цитокинов), подавлением патогенетических иммунных механизмов (подавление продукции антител к алкогольному гиалину, снижение синтеза IgA и отложения его в стенке печеночных синусоидов, уменьшение активности цитотоксичных лимфоцитов). Лечение глюкокортикостероидными препаратами противопоказано при наличии сахарного диабета, хронического панкреатита, гепатоцеллюлярной карциномы.

Лечение пентоксифиллином

Препарат ингибирует синтез фактора некроза опухоли-α, увеличивает выживаемость больных тяжелым алкогольным гепатитом, уменьшает риск развития гепато-ренального синдрома (Acriviadis E. и соавт., 2000). Пентоксифиллин может применяться при тяжелом алкогольном гепатите как альтернатива преднизолону — внутривенно капельно в дозе 0,3-0,4 г на 300-500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы в течение 7-10 дней, в дальнейшем препарат применяется внутрь по 0,4 г 3 раза в день в течение 3-4 недель.

Лечение гепатопротекторами

Подробно о гепатопротекторах см. в главе «Лечение хронического гепатита». Здесь лишь отметим, что гепатопротекторы, учитывая их мембраностабилизирующее влияние на гепатоциты и антиоксидантный эффект, могут применяться при любой форме алкогольного поражения печени. К гепатопротекторам относятся *эссенциальные фосфолипиды, легалон* (силимарин, силибор), *катерген* (цианиданол), *гепатофальк, фосфоглив, гепатосан, метадоксил.*

Наиболее целесообразно применение эссенциальных фосфолипидов, легалона (силимарина), катергена (цианиданола).

Лечение эссенциальными фосфолипидами изложено выше, лечение остальными гепатопро-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

текторами — в главе «Лечение хронического гепатита». Следует отметить, что применять фосфоглив, гепабене, гепатосан при остром алкогольном гепатите не рекомендуется, а назначение гепатофалька при остром гепатите должно быть осторожным.

Гепатопротекторы особенно эффективны при алкогольном жировом гепатозе.

Метадоксил — гепатопротектор, представляющий собой комбинацию пиридоксина (витамина B_6) и карбоксилата пирролидона. Пиридоксин, являясь предшественником пиридоксаля и пиридоксальфосфата (коферментов печеночного метаболизма углеводов, желчных кислот и аминокислот), увеличивает скорость утилизации алкоголя и ацетальдегида в 1,5 раза и уменьшает повреждение печени. Пирролидона карбоксилат активирует холин- и ГАМК-ергическую системы головного мозга, повышает концентрацию ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) и ацетилхолина в синапсах, тормозит выброс дофамина, снижает двигательное возбуждение, вызываемое этанолом.

В целом, метадоксил оказывает при алкогольном поражении печени следующие благоприятные воздействия:

- ускоряет выведение алкоголя и ацетальдегида из организма;
- способствует восстановлению поврежденных гепатоцитов и функциональной способности печени после прекращения поступления алкоголя в организм (Caballeria и соавт., 1998);
- обладает способностью тормозить синтез соединительной ткани в печени (антифиброзный эффект метадоксила установлен экспериментально Annoni и соавт. в 1992 г.);
- улучшает функцию головного мозга, память и мышление;
- позволяет быстрее выводить больного из похмельного синдрома.

В клинических исследованиях установлена способность метадоксила значительно уменьшать выраженность алкогольной интоксикации, ускорять выведение алкоголя из организма (Martinez и соавт., 2001; Shpilenya и соавт., 2002), улучшать психосоматические функции, облегчать абстинентные явления (М. Г. Чухрова и соавт., 2006).

При лечении метадоксилом больных с алкогольной болезнью печени получены положительные клинико-лабораторные (в том числе нормализация уровня аспарагиновой трансаминазы в крови) и эхографические данные (Caballenia и соавт., 1998). В. Г. Барскова и соавт. (2008) проводили лечение метадоксилом больных подагрой и жировым гепатозом, ассоциированным со злоупотреблением алкоголем и метаболическим синдромом. Метадоксил назначался в дозе 5 мл (300 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 7 дней, далее внутрь в дозе 1500 мг/сут в течение 20 дней. Лечение метадоксилом привело к достоверному снижению содержания в крови γ-глютамилтранспептидазы и аспарагиновой аминотранспептидазы, уровень мочевой кислоты не повышался.

Метадоксил выпускается в ампулах по 5 мл (300 мг) и в таблетках по 500 мг. Показан для лечения острой алкогольной интоксикации, алкогольного абстинентного синдрома, хронического алкоголизма, комплексной терапии заболеваний печени, особенно алкогольной этиологии. Для лечения алкогольной болезни печени применяется внутрь до еды по 500 мг 2 раза в день (возможно увеличение суточной дозы до 1500 мг), курс лечения — не менее 90 дней, переносимость препарата хорошая, возможны аллергические реакции.

Дезинтоксикационная терапия

Дезинтоксикационная терапия показана, прежде всего, при остром алкогольном гепатите, выраженном обострении хронического алкогольного гепатита, при циррозе печени с признаками интоксикации. С целью дезинтоксикации назначаются внутривенные капельные вливания 5 % раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера, гемодеза, растворов аминокислот. Подробно об этом см. в главах «Лечение хронического гепатита» и «Лечение цирроза печени».

Применение препаратов других групп

Имеются отдельные сообщения о положительных результатах лечения алкогольных поражений печени *колхицином* (обладает антифиброгенным и противовоспалительным эффектом) и *пропилтиоурацилом* (уменьшает гипоксическое повреждение печени на фоне хронической алкогольной интоксикации). Имеются исследования (Tilg и соавт., 2003; Menon, 2004) о положительных результатах лечения острого алкогольного гепатита препаратами, блокирующими действие фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб — химерное антитело к фактору некроза опухоли-α; этанерцепт — растворимый рецептор p75 к фактору некроза опухоли-α, конъюгированный с Fc-фрагментом человеческого IgG1). Однако Naveau S. и со-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

авт. (2004) отметили увеличение смертности больных с острым алкогольным гепатитом при лечении инфликсимабом по сравнению с глюкокортикоидами. Необходимы дальнейшие клинические исследования для окончательного решения о целесообразности и методике применения этих препаратов при алкогольных поражениях печени.

При развитии осложнений алкогольного цирроза печени (асцита, печеночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома) лечение проводится по тем же принципам, которые изложены в главе «Лечение цирроза печени».

Дифференцированная терапия алкогольных поражений печени

В Российском национальном руководстве «Гастроэнтерология» (2008) рекомендуется следующая дифференцированная терапия алкогольных поражений печени.

А. Алкогольный стеатоз.

Полноценное питание с добавлением поливитаминов (в первую очередь, фолиевой кислоты и тиамина).

Плюс одна из следующих схем:

- *эссенциальные фосфолипиды* — 600 мг 3 раза в день во время еды 3–6 месяцев, или
- *адеметионин* — 400–800 мг 2 раза в день 3–6 месяцев, или
- урсодезоксихолевая кислота — 15 мг/кг в день в течение 3–6 месяцев.

Б. Алкогольный гепатит.

- *Полноценное питание* с поливитаминами (особенно важно включение фолиевой кислоты, витаминов группы В) и микроэлементами (селен, цинк).
- *Глюкокортикоиды* — больным с тяжелым алкогольным гепатитом с нарушением функции печени и индексом Мэддрея > 32 и/или спонтанной печеночной энцефалопатией (глюкокортикоиды улучшают кратковременный жизненный прогноз). Обычно применяется метилпреднизолон (метипред, медрол) внутрь в дозе 32 мг/сут в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы.
- При отсутствии снижения уровня билирубина сыворотки крови более чем на 25 % от исходного на 8–9-й день терапии глюкокортикоидами назначают *пентоксифиллин* внутрь 400 мг 3 раза в день 4–6 недель (препарат ингибирует синтез фактора некроза опухоли-α).
- *Адеметионин* внутримышечно или внутривенно 400–800 мг/сут в течение 2–3 недель с последующим назначением внутрь 800–1600 мг/сут в течение 1–6 месяцев.
- *Эссенциальные фосфолипиды* внутривенно струйно медленно или капельно 500–1000 мг (10–20 мл) в сутки в течение 2–3 недель с последующим назначением внутрь по 1800 мг/сут в течение 3–6 месяцев.
- При холестатической форме алкогольного гепатита применяется *урсодезоксихолевая кислота* в дозе 15 мг/кг/сут в течение 3–6 месяцев.

Лечение печеночной энцефалопатии и цирроза печени изложено в соответствующих главах.

Определенный интерес представляет рабочая схема трехэтапной фармакотерапии алкогольного стеатогепатита С. Н. Мехтиева и соавт. (2008) — см. приложение.

Прогноз

Основными факторами, определяющими прогноз при алкогольном поражении печени, являются стадия и выраженность поражения печени и прекращение или продолжение приема алкоголя. Алкогольный гепатоз полностью обратим после прекращения употребления алкоголя. Алкогольный гепатит имеет значительно более серьезный прогноз. В определенной мере о прогнозе при алкогольном гепатите можно судить по индексу Мэддрея. Если он < 32, прогноз считается относительно благоприятным, если > 32, то вероятность летального исхода может быть выше 50 %. При абсолютном прекращении приема алкоголя после первого эпизода острого алкогольного гепатита вероятность формирования цирроза печени составляет 15–20 % (в зависимости от тяжести течения гепатита), двухлетняя выживаемость — 90 %. При продолжении приема алкоголя цирроз печени формируется у 40–50 % больных (в зависимости от частоты рецидивов алкогольного гепатита после первого его появления). При продолжающемся приеме алкоголя и частых атаках алкогольного гепатита двухлетняя выживаемость составляет всего лишь 15–20 %.

В терминальной стадии алкогольного цирроза печени показана трансплантация печени, но не ранее, чем через 6 месяцев полного воздержания от приема алкоголя.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

60 Лечение неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени — поражение печени, не связанное с употреблением гепатотоксических доз алкоголя, характеризующееся патологическим внутри- и/или внеклеточным отложением жира и протекающее в двух основных формах:

- неалкогольный жировой гепатоз (стеатоз печени);
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Жировой гепатоз характеризуется лишь патологическим отложением жира внутри и вне гепатоцитов и, как правило, стабильным, непрогрессирующим течением.

Стеатогепатит — гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Стеатогепатит может принимать прогрессирующее течение, у отдельных больных даже с исходом в фиброз и цирроз печени.

Основным этиологическим и патогенетическим фактором развития жирового гепатоза и стеатогепатита остается алкоголь (у 65 % больных).

В 1980 г. J. Ludwig описал аналогичные изменения у лиц, не употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах (> 40 г абсолютного этанола в сутки).

Стеатогепатит, не связанный с употреблением гепатотоксических доз алкоголя, называется неалкогольным стеатогепатитом.

Неалкогольная жировая болезнь печени встречается у 20 % населения Европы и США, а при использовании для диагностики магнитно-резонансной томографии печени — у 30 % в общей популяции, а неалкогольный стеатогепатит — у 10–30 % людей, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени (Chitturi, Farell et al., 2007).

Частота НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7–9 % (А. О. Буеверов, 2007).

Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени (ЦП), включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило предположить, что в 60–80 % случаев ЦП неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ.

В США 2–3 % всех трансплантаций печени выполняется у больных НАСГ на стадии декомпенсированного ЦП (Kojima et al., 2006).

НАСГ подразделяется на первичный и вторичный. В основе первичного НАСГ лежат следующие причины (А. О. Буеверов, 2008; С. Д. Подымова, 2005).

1. Ожирение, особенно висцеральное (большей частью как проявление метаболического синдрома), риск развития которого повышается с возрастом. У 75 % больных НАСГ индекс массы тела (ИМТ) повышен на 10–40 % по сравнению с нормой. Ожирение (ИМТ> 30 кг/м^2) в 95–100 % случаев ассоциировано с развитием стеатоза печени и в 20–47% — с НАСГ.
2. Сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе у 60 % больных сочетается с жировой дистрофией и у 15% — с НАСГ. Тяжесть поражения печени связана с выраженностью нарушения обмена глюкозы.
3. Гиперлипидемия — выявляется у 20–80 % больных НАСГ. С гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией.

Вторичная неалкогольная жировая болезнь печени, в том числе вторичный неалкогольный стеатогепатит, вызывается большим количеством факторов, которые нередко сочетаются:

- длительный прием определенных лекарственных препаратов, которые могут оказать гепатотоксический эффект (амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, метотрексат, нестероидные противовоспалительные средства и др.);
- хронические заболевания системы органов пищеварения, сопровождающиеся выраженным нарушением всасывания, особенно хронический панкреатит с нарушением экзокринной функции поджелудочной железы;
- хирургические вмешательства на органах пищеварения с развитием после этого синдрома мальабсорбции (наложение илеоеюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, обширные резекции тонкой кишки, гастропластика по поводу ожирения);

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- выраженный синдром мальабсорбции любого генеза;
- дивертикулез тонкой кишки, сопровождающийся дисбактериозом;
- быстрое снижение массы тела;
- липодистрофия;
- длительное (свыше 2 недель) парентеральное питание, не сбалансированное по количеству жиров и углеводов (то есть с избыточным их применением, в том числе жировых эмульсий);
- абеталипопротеинемия;
- липодистрофия;
- раковые заболевания различной локализации с выраженным истощением;
- застойная сердечная недостаточность;
- болезнь Вебера-Крисчена (негнойный узелковый панникулит);
- гиперлипидемия.

Резюмируя причины, вызывающие развитие неалкогольной жировой болезни печени, можно сказать, что наиболее часто неалкогольный жировой гепатоз и стеатогепатит развиваются при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, ожирении и гиперлипидемии как в рамках, так и вне рамок метаболического синдрома.

Метаболический синдром — это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, имеющих в основе инсулинорезистентность и являющихся факторами риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и ее осложнений, а также сахарного диабета, гиперурикемии, подагры, поликистоза яичников, синдрома гиперкоагуляции.

Для понимания современных методов лечения неалкогольной жировой болезни печени, прежде всего, неалкогольного стеатогепатита, необходимо рассмотреть основные механизмы развития этой патологии.

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени

Развитие неалкогольной жировой болезни печени — двухэтапный процесс, начинающийся с развития жировой дистрофии гепатоцитов (жирового гепатоза), к которой на определенной стадии присоединяется воспаление.

Накопление жира в клетках печени может быть следствием:

- повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень;
- снижения скорости β-окисления СЖК в митохондриях;
- избыточного синтеза триглицеридов;
- снижения экскреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых триглицеридами.

Накоплению жира в печени способствует инсулинорезистентность — ключевой фактор патогенеза жирового гепатоза и стеатогепатита.

Для феномена инсулинорезистентности характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатывающемуся в нормальном или даже повышенном количестве.

Причины инсулинорезистентности:

- роль наследственных факторов (мутации генов-кандидатов инсулинорезистентности);
 - ген инсулинового рецептора;
 - гены белков семейства ИРС (субстрата инсулиновых рецепторов);
 - ген PI-3-киназы (фосфатидилинозитол-3-киназы) — ключевого фермента в передаче инсулинового сигнала к белкам-транспортерам глюкозы;
 - ген ФНО-α (провоспалительный цитокин);
 - ген PPAR-γ;
 - ген АПФ;
 - гены белков-транспортеров глюкозы;
- влияние «внешних» факторов риска:
 - гиперкалорийная диета;
 - низкая физическая активность;
 - патологические состояния, сопровождающиеся избыточным бактериальным ростом в кишечнике;
- факторы инсулинорезистентности, продуцируемые жировыми клетками:
 - резистин;
 - фактор некроза опухоли-α, ИЛ-6 (индуктор инсулинорезистентности);
 - гиперпродукция СЖК;
 - AT II;
 - RBP4 (Retinol-Binding Protein) (Kahn et al., 2006).

Дополнительной причиной повышенной продукции TNF-α может служить активация клеток Купфера под действием бактериальных антигенов, поступающих по воротной вене.

- Снижение синтеза в жировой ткани гормона адипонектина, в норме повышающего чувствительность тканей к инсулину.

При чрезмерном увеличении массы жировой ткани, особенно висцеральной, нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину.

Инсулинорезистентность обусловливает развитие жирового гепатита следующим образом:

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождаются повышением скорости липолиза в жировой ткани и ростом концентрации СЖК в сыворотке крови;
- гиперинсулинемия способствует снижению скорости β-окисления СЖК в печени и возрастанию синтеза ЛПОНП;
- избыточное поступление СЖК в печень, образование из них эфиров (триглицеридов) и в то же время снижение скорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов.

Механизм развития жирового гепатоза представлен на рис. 60.1.

Прогрессирование неалкогольного жирового гепатоза и развития стеатогепатита обусловлено продолжающимся воздействием этиологических факторов, а также следующими важнейшими патогенетическими механизмами:

- дисбалансом секреции в жировой ткани гормонов адипонектина (секреция снижена) и лептина (секреция увеличена);
- активацией перекисного окисления липидов (оксидативный стресс);
- избыточной секрецией жировой тканью провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-α, поступающего непосредственно в печень;
- эндогенной интоксикацией из кишечника.

В последние годы в развитии неалкогольного стеатогепатита огромная роль отводится недостаточной продукции адипонектина жировой тканью. Адипонектин является ключевым антивоспалительным гормоном, который:

- противодействует влиянию фактора некроза опухоли-α;
- ингибирует воспаление в печени;
- обладает антифиброзным действием в печени (уменьшает пролиферацию и увеличивает апоптоз звездчатых клеток).

Уровень адипонектина в плазме крови больных неалкогольным стеатогепатитом снижен. Дефицит адипонектина усиливает оксидативный стресс и способствует прогрессированию неалкогольного стеатогепатита (Fukushima J., Tamura S. и соавт., 2006).

При неалкогольном стеатогепатите лептин может действовать как медиатор воспаления и фиброза в печени, а низкий уровень адипонектина может способствовать развитию воспаления и некрозов в печени (Tiniakos, Argentou и соавт., 2006).

Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов — ПОЛ) — важнейший универсальный патогенетический механизм развития стеатогепатита на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии:

- ПОЛ повреждает мембраны гепатоцитов, приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий;
- альдегиды — продукты ПОЛ — активируют звездчатые клетки печени (основные продуценты коллагена), а также стимулируют хемотаксис нейтрофилов;
- образующиеся активные формы кислорода повреждают печень.

Механизмы реализации патологического гепатотропного влияния активных форм кислорода заключаются в следующем:

- активные формы кислорода (АФК) обладают прямой цитотоксичностью, активируя Fas-опосредованный апоптоз гепатоцитов;
- АФК также инициирует перекисное окисление липидов, приводящее к образованию реакто-

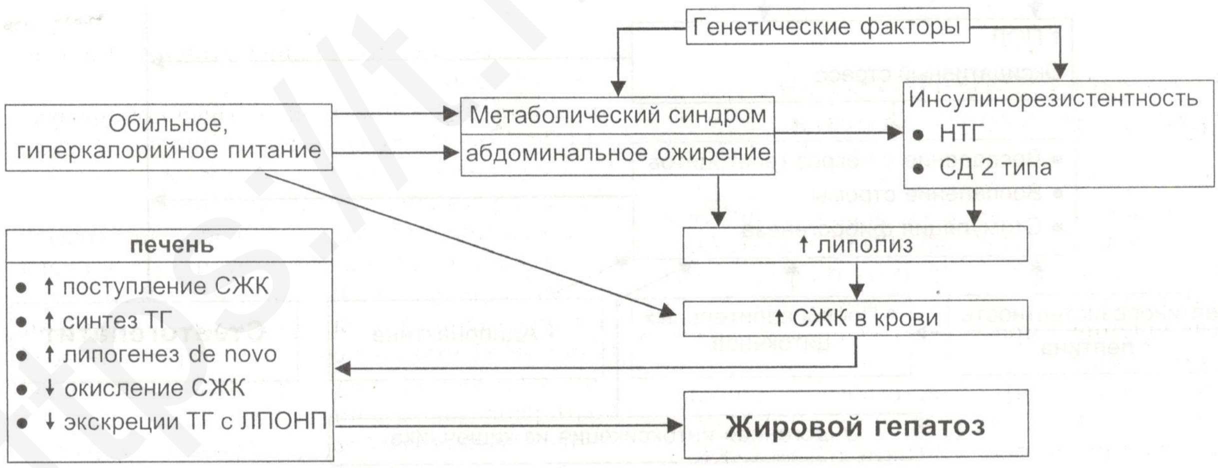


Рис. 60.1. Механизмы развития жирового гепатоза (Г. Е. Ройтберг, с измен., 2007).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

генных соединений, в том числе малонового диальдегида и 4-гидроксиноненала, которые:
- непосредственно вызывают гибель гепатоцитов,
- индуцируют цитотоксические иммунные реакции, фиброгенез и хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов (ПЯН);

- АФК способствуют секреции провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-8) мононуклеарными фагоцитами, потенцирующих указанные патологические процессы.

Схема патогенеза неалкогольного стеатогепатита представлена на рис. 60.2.

При дальнейшем прогрессировании неалкогольного стеатогепатита возможно развитие цирроза печени. В формировании цирроза печени огромную роль играет активация звездчатых клеток Ито, которые расположены в перисинусоидальном пространстве. В норме клетки Ито находятся в состоянии покоя, представляют собой депо ретиноидов и секретируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, который снижает активность клеток Купфера. При повреждении печени и развитии фиброза клетки Ито активируются, превращаются в миофибробласты, которые вырабатывают внеклеточный матрикс (различные типы коллагена) и неколлагеновые компоненты (ламинин, эластин, протеогликаны, фибронектин и др.).

Активация клеток Ито происходит следующим образом:

- продолжающееся повреждение гепатоцитов сопровождается выделением биологически активных веществ (в том числе перекисей, протеаз), что приводит к активации макрофагов печени (клеток Купфера) и эндотелия синусоидов;
- активированные клетки Купфера и эндотелиоциты синусоидов секретируют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1), перекиси, оксид азота, эндотелин, тромбоцитактивирующий и трансформирующий факторы роста, активатор плазминогена;
- вышеперечисленные активные вещества (прежде всего, активатор плазминогена и факторы роста) активируют клетки Ито.

Воспалительный процесс в печени, а также развитие фиброза в ней в значительной мере определяются также снижением секреции адипоцитами адипонектина и повышением — лептина с развитием лептинорезистентности.

Неалкогольный стеатогепатит прогрессирует, как правило, очень медленно, в течение 7–10 лет развитие цирроза печени отмечено в 8–17 % случаев, а по мнению Yoneda и соавт. (2007) — у 5–20 % больных.

Схема трансформации неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени представлена на рис. 60.3.

Существует мнение о том, что инсулинорезистентность предрасполагает к развитию рака, прежде всего, рака толстой кишки и молочной железы, матки (Muti и соавт., 1997; Malins и соавт., 2001; Ю. О. Качевская, 2001). Возможные механизмы канцерогенеза при инсулинорезистентности представлены на рис. 60.4.

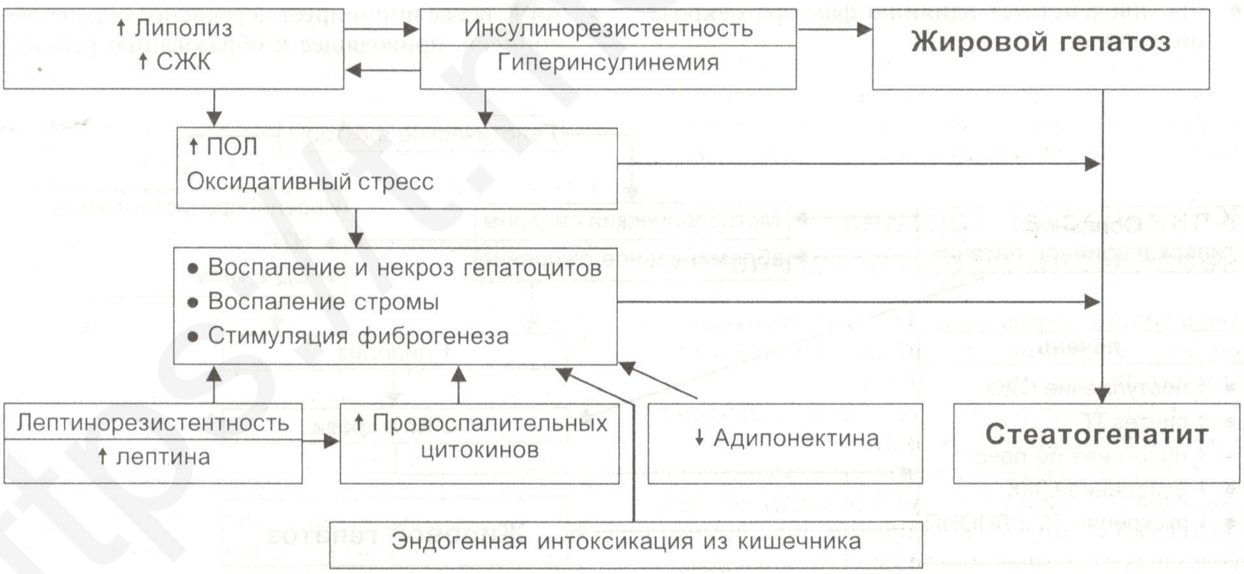


Рис. 60.2. Механизмы развития неалкогольного стеатогепатита.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

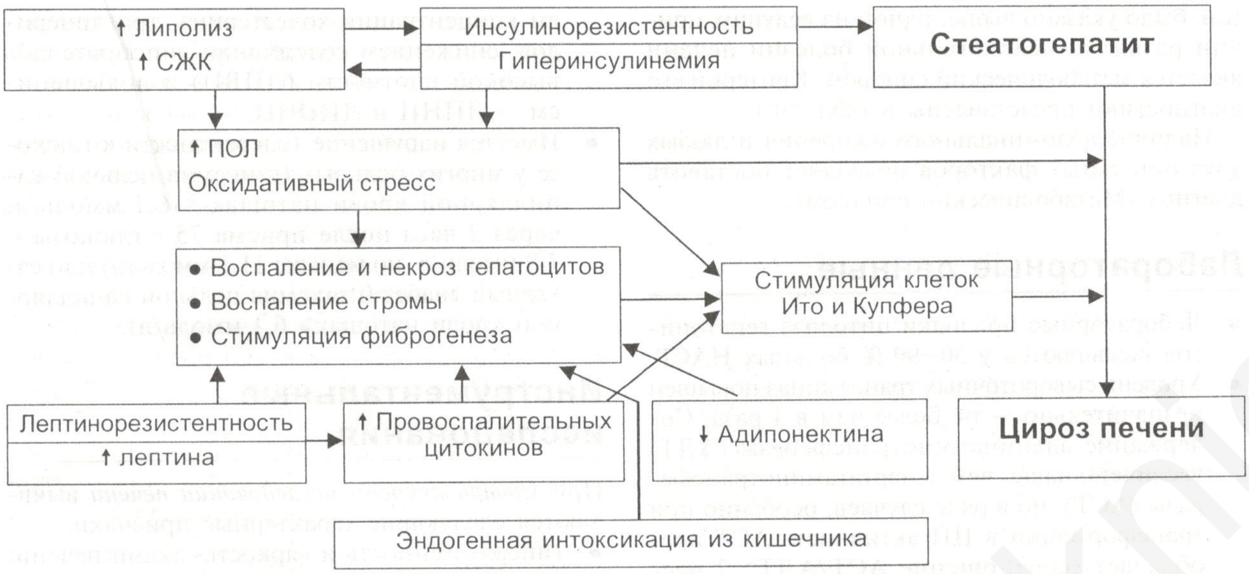


Рис. 60.3. Схема трансформации неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени.

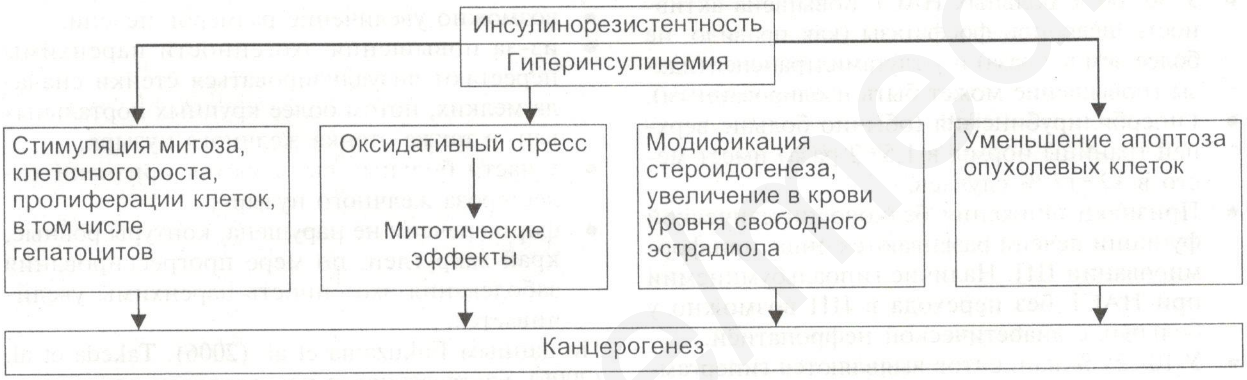


Рис. 60.4. Возможные механизмы канцерогенеза при инсулинорезистентности.

Трансформация неалкогольного стеатогепатита в рак печени (через стадию цирроза) принципиально возможна (Mendez-Sanchez et al., 2007), но частота этой трансформации не установлена.

Клиническая картина неалкогольного стеатогепатита

Большинство страдающих НАСГ пациентов (65–80 %) — женщины; средний возраст больных на момент диагностики — 50 лет.

Для большинства случаев НАСГ не характерно наличие яркой симптоматики.

Чаще всего поражение печени обнаруживают при обследовании по поводу других проявлений (метаболического синдрома, ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета типа 2, желчнокаменной болезни и т. д.).

Наиболее распространенные жалобы:

- общая слабость;
- реже — ощущение тяжести, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота.

При объективном исследовании больных определяются:

- ожирение (преимущественно абдоминального типа как проявление метаболического синдрома) у большинства пациентов;
- у 50–75 % больных увеличение печени и в ряде случаев — селезенки;
- желтуха, печеночные знаки, признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии ЦП;
- снижение мышечной массы (отмечается у 15–30 % больных), однако трудно распознается из-за ожирения.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Как было указано выше, одной из ведущих причин развития неалкогольной болезни печени является метаболический синдром. Критерии его диагностики представлены в табл. 60.1.

Наличие абдоминального ожирения и любых двух остальных факторов позволяет поставить диагноз «Метаболический синдром».

Лабораторные данные

- Лабораторные признаки цитолиза гепатоцитов выявляются у 50–90 % больных НАСГ.
- Уровень сывороточных трансаминаз повышен незначительно — не более чем в 4 раза. Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) увеличено чаще, чем аспартатаминотрансферазы (АСТ), но в ряде случаев, особенно при трансформации в ЦП активность АСТ преобладает (соотношение АСТ/АЛТ> 2 рассматривается как неблагоприятный прогностический признак).
- У 30–60 % больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (как правило, не более чем в 2 раза) и γ-глутамилтранспептидазы (повышение может быть изолированным).
- Гипербилирубинемия (обычно больше верхней границы нормы в 1,5–2 раза) имеет место в 12–17 % случаев.
- Признаки снижения белковосинтетической функции печени развиваются лишь при формировании ЦП. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без перехода в ЦП возможно у больных с диабетической нефропатией.
- У 10–25 % пациентов выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела в различном титре, патогенетическое значение которых неясно.
- У большинства больных НАСГ определяется дислипопротеинемия типа IIБ с повышением концентрации холестерина, триглицеридов, снижением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышением — ЛПНП и ЛПОНП.
- Имеется нарушение толерантности к глюкозе у многих больных (гликемия цельной капиллярной крови натощак < 6,1 ммоль/л, через 2 часа после приема 75 г глюкозы≥ 7,8 ммоль/л, но меньше 11,1 ммоль/л) или сахарный диабет (гликемия цельной капиллярной крови натощак≥ 6,1 ммоль/л).

Инструментальные исследования

При *ультразвуковом исследовании печени* выявляются следующие характерные признаки:

- гиперэхогенность и «яркость» ткани печени; эхогенность паренхимы повышается при жировой дистрофии более 10 % гепатоцитов;
- повышенный индекс «затухания» ультразвука;
- возможно увеличение размеров печени;
- из-за повышения эхогенности паренхимы перестают визуализироваться стенки сначала мелких, потом более крупных портальных вен, а также стенка желчного пузыря;
- у части больных выявляются признаки холестероза желчного пузыря;
- форма печени не нарушена, контуры ровные, край закруглен, по мере прогрессирования заболевания эхогенность паренхимы увеличивается.

По данным Fukuzama et al. (2006), Takeda et al. (2006), ультразвуковое исследование эластичности и плотности печени позволяет быстро и количественно оценить прогрессирование фиброза в печени.

Магнитно-резонансная томография печени выявляет отложение жира в печени, полученные

Таблица 60.1. Критерии диагностики метаболического синдрома (Международная Диабетическая Федерация, 2005)

Фактор риска	Диагностические критерии
Абдоминальное ожирение	Окружность талии М≥ 94 см Ж≥ 80 см
Гипертриглицеридемия	Уровень триглицеридов в крови > 1,7 ммоль/л
Сниженный уровень ХС ЛПВП	Уровень ХС ЛПВП М< 1,0 ммоль/л Ж< 1,3 ммоль/л
Артериальная гипертензия	АД> 130/85 мм рт. ст.
Гипергликемия натощак	Уровень глюкозы в плазме крови натощак > 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

данные хорошо коррелируют с результатами гистологического исследования и признаками жировой дистрофии.

Методы лучевой диагностики позволяют определить отложение жира в печени при стеатозе более чем 15 % гепатоцитов.

При *радионуклидном исследовании печени* (проба с бенгальским розовым, меченным ^{131}I) или проведении бромсульфалеиновой пробы у больных неалкогольным стеатогепатитом определяется нарушение поглотительно-экскреторной функции гепатоцитов, что свидетельствует о депрессии ретикулоэндотелиальной функции печени.

Пункционная биопсия печени играет важнейшую роль в диагностике и дифференциальной диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Для неалкогольного стеатогепатита характерна следующая гистологическая картина:

- наличие крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в 3-й зоне ацинуса (крупные одиночные липидные капли в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки);
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- воспалительная реакция представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов;
- тельца Мэллори (алкогольный гиалин) обнаруживаются не во всех случаях и в количестве, меньшем, чем при алкогольном гепатите;
- фиброз (перисинусоидальный и перицеллюлярный) в ранней стадии выявляется в 3-й зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и формированием ЦП;
- менее значимые морфологические особенности НАСГ: жировые кисты, «оптически пустые» ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в 1-й зоне ацинуса.

Диагноз НАСГ сомнителен при:

- выявлении мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов;
- преобладании портального воспаления и(или) фиброза над лобулярным;
- отсутствии перисинусоидального фиброза в 3-й зоне ацинуса, холангита или пролиферации желчных протоков, признаков веноокклюзионной болезни.

Оценка гистологической активности неалкогольного стеатогепатита (табл. 60.2) и стадии фиброза (табл. 60.3) производятся по методике Brunt (2002).

Большую роль в диагностике неалкогольного стеатогепатита играют новые методы — динамический дыхательный тест и определение содержания в крови адипонектина и лептина.

Динамический дыхательный тест позволяет выявить специфические метаболические наруше-

Таблица 60.2. Критерии оценки гистологической активности неалкогольного стеатогепатита (E. Brunt, 2002)

Степень активности НАСГ	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
I — мягкий	≤ 33–66 %	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное — рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами; портальное — отсутствует или минимальное
II — умеренный	> 33–66 %; крупно- и мелкокапельный	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное — умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами*; портальное — отсутствует или мягкое (умеренное)
III — тяжелый	> 66 % (3-я зона или панацинарно); крупно- и мелкокапельный	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное — выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами**; портальное — мягкое (умеренное)

Примечание: *Может не сочетаться с баллонной дистрофией гепатоцитов и(или) перицеллюлярный фиброзом.
**Максимально выражена в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом.
ПЯЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 60.3. Стадии фиброза при НАСГ (E. Brunt, 2002)

Стадия	Гистологические изменения
I	Перисинусоидальный (перицеллюлярный) фиброз в 3-й зоне ацинуса — очаговый или распространенный
II	Очаговый или распространенный перипортальный фиброз
III	Портоцентральные септы
IV	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

Примечание. IV стадия фиброза сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии. Кроме того, возможно изменение соотношения лобулярное/портальное воспаление, что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в ЦП.

ния, имеющие значение в патогенезе неалкогольного стеатогепатита.

Пероральный 13^c-метацетин дыхательный тест (МДТ) позволяет количественно оценить активность цитохрома Р-450, 13^c-октаноат дыхательный тест (ОДТ) — окисление в митохондриях гепатоцитов. ОДТ коррелирует с инсулиновой резистентностью и гиперинсулинемией, а МДТ — с выраженностью фиброза в печени (Braun et al., 2006).

Использование ОДТ и МДТ позволяет дифференцировать неалкогольный стеатогепатит и гепатоз и может служить альтернативой биопсии печени для диагностики поражения печени и его прогрессирования (Tiniakos и соавт., 2006).

Определение содержания в крови адипонектина. У больных с неалкогольным стеатогепатитом низкий уровень адипонектина в крови ассоциируется с воспалительно-некротическими изменениями и фиброзом в печени (Savvidou и соавт., 2006). Уровень лептина в крови при неалкогольном стеатогепатите увеличен. Высокие значения соотношения лептин/адипонектин позволяют предполагать воспалительно-некротические изменения и увеличение процессов фиброза в печени (Tiniakos и соавт., 2006).

Диагностика неалкогольного стеатогепатита осуществляется на основании следующих *диагностических критериев Powell:*

- обнаружение в биоптатах печени умеренной или выраженной крупнокапельной жировой дистрофии, воспаления (воспалительные инфильтраты расположены преимущественно внутри дольки, инфильтрация портальных трактов также возможна, но выражена меньше), перисинусоидального и перицеллюлярного фиброза преимущественно в 3-й зоне ацинуса;
- отсутствие в биоптатах телец Мэллори (алкогольного гиалина) или обнаружение в очень небольшом количестве;
- отсутствие злоупотребления алкоголем (потребление менее 40 г этанола в неделю), доказанное при сборе анамнеза тремя независимыми врачами, опросе членов семьи и участкового врача;
- отрицательные результаты нескольких случайных анализов крови на содержание алкоголя;
- отрицательный результат определения содержания в крови трансферрина, не содержащего сиаловых кислот — маркера употребления алкоголя;
- отсутствие в крови серологических маркеров вирусов гепатита В, С, D;
- исключение аутоиммунных заболеваний.

В отличие от неалкогольного стеатогепатита при неалкогольном жировом гепатозе в биоптате печени отсутствуют признаки воспаления и фиброза, остальные диагностические критерии те же, что при неалкогольном стеатогепатите.

Как указывалось выше, неалкогольный жировой гепатоз, как правило, имеет благоприятное течение у большинства больных, однако при отсутствии лечения может трансформироваться в стеатогепатит в 10–20 % случаев. Трансформация неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени в течение 20 лет отмечается у 3–5 % больных (Mendez-Sanchez et al., 2007), по данным других авторов, в 8–17 % случаев.

Лечение

Лечение неалкогольной жировой болезни печени является комплексным и, конечно, должно учитывать причины, лежащие в основе ее развития. Основная цель лечения — улучшение биохимических показателей, характеризующих функциональную способность печени, синдром цитолиза и воспаления, а также ингибирование процессов фиброгенеза в печени.

Основные направления лечения представлены на рис. 60.5.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

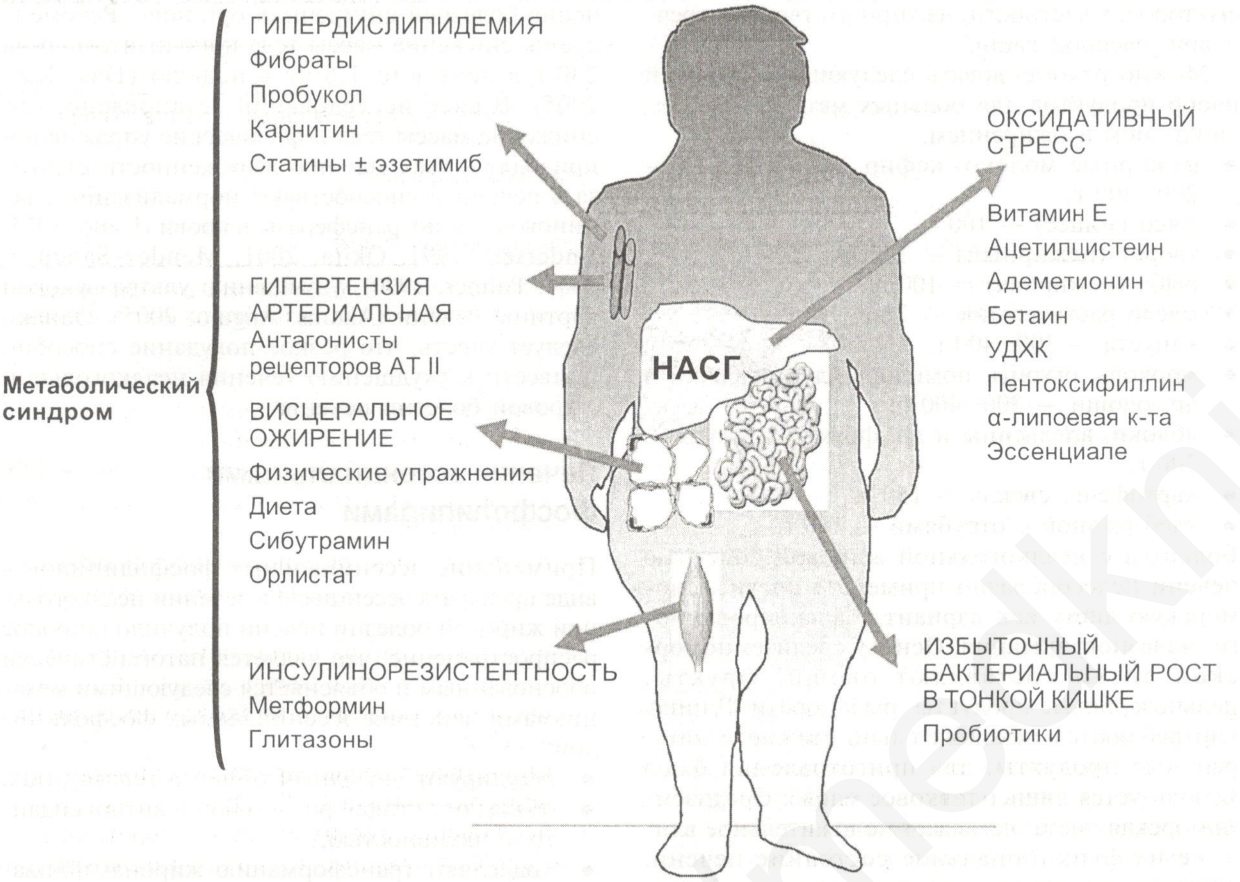


Рис. 60.5. Основные направления лечения НАСГ(Portincasa, 2007, с измен.).

Этиологическое лечение

Логично ожидать, что устранение причины, вызывающей развитие неалкогольной жировой болезни печени, будет способствовать исчезновению жирового гепатоза или неалкогольного стеатогепатита. Однако этого добиться можно лишь при некоторых вторичных формах неалкогольной жировой гепатопатии (например, при формах лекарственного генеза — отмена гепатотоксичного препарата может привести в исчезновению жирового гепатоза). Купирование синдрома мальабсорбции и улучшение течения других заболеваний и состояний, вызывающих развитие неалкогольной гепатопатии, приведет к уменьшению ее выраженности. Сложнее обстоит дело с этиологическим лечением первичной формы неалкогольной гепатопатии. Сахарный диабет 2 типа является неизлечимым заболеванием, однако следует отметить, что тщательная компенсация диабета может уменьшить выраженность стеатогепатита, но не приведет к обратному развитию, полному исчезновению неалкогольной жировой патологии печени. Коррекция всех проявлений метаболического синдрома также способствует уменьшению проявлений жирового гепатоза и стеатогепатита.

Режим

При отсутствии противопоказаний показан режим физической активности. Умеренные физические упражнения (не менее 1 часа в день) способствуют уменьшению жирового гепатоза. Интенсивность физической нагрузки, конечно, зависит от сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания и костно-суставной системы.

Лечебное питание

Рекомендуется гипокалорийная диета № 5 с достаточным количеством белка (100–120 г в сутки), ограничением в рационе животных жиров и обязательным включением липотропных

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

факторов, в частности, нежирного творога, гречневой, овсяной каши.

Можно рекомендовать следующий суточный набор продуктов для больных метаболическим синдромом и ожирением:

- нежирные молоко, кефир, простокваша — 200–300 г,
- мясо (тощее) — 100 г,
- творог (нежирный) — 100 г,
- рыба (нежирная) — 100 г,
- масло растительное — 20 г,
- капуста — 300–400 г,
- морковь, огурцы, помидоры, лук, кабачки и др. овощи — 300–400 г,
- яблоки, апельсины и др. фрукты и ягоды — 200 г,
- картофель, свекла — 150 г,
- хлеб ржаной с отрубями — 100 г.

Больным с неалкогольной жировой болезнью печени целесообразно применять средиземноморскую диету как вариант сбалансированного, полезного питания. Основу средиземноморской диеты составляют овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, рыба, орехи. В пищу употребляются исключительно свежие и натуральные продукты, для приготовления блюд используется лишь оливковое масло. Средиземноморская диета оказывает положительное влияние на функциональное состояние печени, снижает содержание в крови уровня холестерина, уменьшает риск развития ишемической болезни сердца и ее осложнений, способствует снижению массы тела.

Примерное меню средиземноморской диеты:

- ***завтрак***: фрукты, зерновой хлеб, кусочек нежирного сыра, фруктовый сок (без добавления сахара) свежевыжатый или вода;
- ***обед***: помидор, пучок зелени, салат из креветок и оливок с оливковым маслом, сладкий фаршированный перец с рисом и нежирным мясом или морепродуктами, несколько стаканов воды;
- ***полдник***: большое яблоко или айва, или апельсин, или кусок дыни, нежирный йогурт;
- ***ужин***: зелень, тушеные баклажаны, тунец на гриле с гарниром из бобов.

Но и соавт. (2006) показали уменьшение патогистологических (включая фиброз) изменений в печени и биохимических проявлений стеатогепатита при лечении экстрактом зеленого чая, что обусловлено способностью зеленого чая подавлять перекисное окисление липидов.

Лечебное питание при сахарном диабете изложено в соответствующем томе руководства «Лечение болезней внутренних органов». Рекомендуется снижение массы тела приблизительно на 230 г в день или 1,6 кг в неделю (Das, Kar, 2005). В ряде исследований установлено, что снижение массы тела и физические упражнения приводят к уменьшению выраженности стеатоза в печени и способствуют нормализации аланиновой аминотрансферазы в крови (Ueno, 1977; Andersen, 1991; Okita, 2001; Mendez-Sanchez, 2004; Palmer, 1990), улучшению ультразвуковой картины печени (Adams, Angulo, 2005). Однако следует учесть, что резкое похудание способно привести к ухудшению течения неалкогольной жировой болезни печени.

Лечение эссенциальными фосфолипидами

Применение эссенциальных фосфолипидов в виде препарата эссенциале в лечении неалкогольной жировой болезни печени получило широкое распространение, что является патогенетически обоснованным и объясняется следующими механизмами действия эссенциальных фосфолипидов:

- регулируют липидный обмен в гепатоцитах,
- обладают антифибротической и антиоксидантной активностью,
- подавляют трансформацию жиронакапливающих клеток печени в фибробласты,
- повышают активность коллагеназы,
- уменьшают образование in vivo F_2-изопростанов (маркеры ПОЛ), т. е. подавляют перекисное окисление липидов.

Эссенциале также оказывает следующие благоприятные эффекты на мембраны гепатоцитов:

- восстановление целостности мембран гепатоцитов;
- заполнение щелей в мембранах;
- нормализация метаболического потенциала;
- активация мембранных ферментов (фосфатидилметилтрансферазы, цитохромоксидазы, аденилатциклазы);
- повышение детоксикационного и экскреторного потенциала;
- повышение активности и текучести мембран за счет ненасыщенных жирных кислот.

Применяются следующие препараты эссенциале:

Эссенциале Форте Н — состав одной капсулы: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76 % (300 мг) (3-sn-фосфатидил)холина (синоним — «эссенциальные» фосфолипиды).

Эссенциале Н — раствор для инъекций, ампулы по 5 мл: содержит фосфатидилхолин из соевых

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

бобов, (3-sn-фосфатидил)холин составляет 93 % (синоним — «эссенциальные» фосфолипиды) — 250 мг. В 1 ампуле (5 мл) содержится 250 мг эссенциальных фосфолипидов.

С. Д. Подымова (2005) рекомендует применять эссенциале-форте по 1–2 капсулы 3 раза в день перед едой или во время еды в сочетании с двухнедельным внутривенным введением 2–4 ампул эссенциале по 5 мл, в последующем продолжается прием эссенциале внутрь по 1–2 капсуле 3 раза в день в течение 6–12 месяцев. Лечение эссенциале рекомендуется также и при алкогольном поражении печени. Допустимо курсовое лечение по 3 месяца в год.

Лечение препаратами с выраженной антиоксидантной активностью

Активация перекисного окисления липидов при неалкогольной болезни печени играет важнейшую патогенетическую роль. Продукты перекисного окисления липидов повреждают мембраны гепатоцитов и их органелл, способствуют развитию синдрома цитолиза и фиброза в печени. Применение антиоксидантов является патогенетически оправданным в связи со способностью этих препаратов подавлять перекисное окисление липидов. В литературе наиболее широко обсуждается лечение неалкогольной жировой болезни печени витамином Е, α-липоевой кислотой, адеметионином, хофитолом, бетаином, которые способны ингибировать оксидативный стресс.

Лечение витамином Е

Применение витамина Е аргументируется его антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами, а также результатами рандомизированного исследования Daryani и соавт. (2002). В этом исследовании убедительно показано снижение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы (т. е. уменьшение синдрома цитолиза гепатоцитов) у 81,8 % больных с неалкогольным стеатогепатитом через 6 месяцев приема витамина Е в суточной дозе 800 МЕ, что сопровождалось уменьшением воспаления по данным пункционных биопсий.

Lavine (2000) установил положительный результат лечения витамином Е в суточной дозе 400 МЕ в день у детей с неалкогольным стеатогепатитом. Недавнее исследование Yakaryilmaz и соавт. (2007) также подтвердило возможность уменьшения выраженности печеночного стеатоза при лечении витамином Е.

Лечение α-липоевой кислотой

α-Липоевая кислота (берлитион, тиоктацид) тормозит перекисное окисление липидов в гепатоцитах, повышает активность антиоксидантной системы и стабилизирует мембраны гепатоцитов.

В 2004 г. С. Д. Подымова, И. В. Давлетишина и Н. Ю. Мороз опубликовали результаты исследований по лечению α-липоевой кислотой 17 больных стеатогепатитом (из них 15 — неалкогольным и 2 — алкогольным).

Применялся внутрь препарат α-липоевой кислоты *берлитион* по 300 мг 3 раза в день в течение 30 дней. У большинства больных улучшилось клиническое состояние, уменьшились признаки цитолиза гепатоцитов и холестаза.

Можно также проводить лечение препаратом α-липоевой кислоты *тиоктацидом* — 600 мг внутрь 1–2 раза в день в течение 30 дней.

Тиоктацид выпускается в таблетках по 600 мг, а также в растворе для внутривенной инфузии в ампулах объемом 24 мл, в 1 ампуле содержится 600 мг α-липоевой кислоты. *Берлитион* содержит в 1 таблетке 300 мг липоевой кислоты, кроме того, выпускается раствор берлитиона для внутривенных инфузий в ампулах объемом 12 мл, в 1 ампуле содержится 300 мг препарата. При значительно выраженном стеатогепатите можно вводить берлитион или тиоктацид внутривенно капельно по одной ампуле 1 раз в день в течение 3-4 недель.

Лечение адеметионином

Адеметионин является производным метионина и предшественником тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона), участвует в метаболических процессах в качестве донатора метильных групп. Адеметионин обладает дезинтоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзирующим, нейропротекторным и антидепрессантным действием.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) выпускается в виде препарата *гептрал* в таблетках по 400 мг и во флаконах, содержащих 400 мг лиофилизированного порошка, который растворяется 5 мл прилагаемого растворителя и вводится внутримышечно или внутривенно.

Гептрал оказывает при неалкогольном поражении печени следующие положительные эффекты:

- ингибирует перекисное окисление липидов в печени и тем самым блокирует повреждающее действие свободных радикалов и перекисей на гепатоциты;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- увеличивает образование в гепатоцитах глютатиона, таурина (эти вещества играют важную роль в процессах детоксикации, в частности, таурин уменьшает накопление токсичных желчных кислот в гепатоцитах);
- ускоряет регенерацию печени; тормозит развитие фиброза;
- уменьшает явления холестаза.

При лечении выраженного поражения печени целесообразно вводить гептрал по 400–800 мг внутривенно или внутримышечно (растворяется в 5–10 мл прилагаемого растворителя) в течение 2–3 недель, далее в качестве поддерживающей терапии 2–4 таблетки в день (1 таблетка содержит 400 мг адеметионина) в течение 1–3 месяцев, при нерезко выраженном поражении печени можно ограничиться приемом препарата внутрь в указанных дозах в течение 1–3 месяцев.

Лечение бетаином

Бетаин является предшественником s-аденозилметионина. Бетаин применяется внутрь в суточной дозе до 20 мг в сутки. Препарат повышает содержание адеметионина в гепатоцитах, оказывает антиоксидантное и липотропное действие, значительно улучшает функцию гепатоцитов, нормализует уровень аланиновой трансаминазы, триглицеридов в крови. Однако гистологические проявления стеатогепатита и фиброза в печени существенно не изменяются (по данным биопсии печени) (Abdelmalek et al., 2006).

Лечение бетаином может продолжаться в течение 2–3 месяцев и дольше, переносимость препарата хорошая.

Лечение хофитолом

Хофитол — экстракт из свежих листьев артишока. Препарат обладает антиоксидантным действием, стабилизирует мембраны гепатоцитов, понижает содержание в крови холестерина, проявляет холеретический эффект. С. Д. Подымова (2007) рекомендует применять хофитол внутривенно по 10 мл 1 раз в день в течение 7–10 дней, затем внутрь по 2 таблетки (1 таблетка содержит 250 мг препарата) 3 раза в день перед едой в течение 10 дней.

Лечение пентоксифиллином

Установлены безопасность и эффективность пентоксифиллина в суточной дозе 800–1200 мг (Adams и соавт., 2004). Препарат обладает антиоксидантными свойствами, ингибирует секрецию ФНО-α и улучшает микроциркуляцию в печени. Эффективность пентоксифиллина при неалкогольном стеатогепатите продолжает изучаться.

Лечение урсодезоксихолевой кислотой

В настоящее время применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты является одним из важнейших методов лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Метаболизм урсодезоксихолевой кислоты. В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая. Из этих кислот в кишечнике под влиянием бактериальной флоры в результате реакцией деконъюгации и дегидроксилирования образуются вторичные желчные кислоты: дезоксихолевая, 7-кетолитохолевая и литохолевая. Далее в печени и кишечнике из 7-кетолитохолевой кислоты образуется нетоксичная гидрофильная урсодезоксихолевая кислота, которая составляет 5 % от общего пула желчных кислот. В печени урсодезоксихолевая кислота конъюгируется с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, после чего в конъюгированной форме урсодезоксихолевая кислота выделяется в желчь.

Этапы образования урсодезоксихолевой кислоты представлены на рис. 60.6.

Урсодезоксихолевая кислота обладает следующими положительными механизмами действия:

- *иммуномодулирующий* эффект (снижает концентрацию цитотоксических Т-лимфоцитов; угнетает экспрессию антигенов HLA1 на мембранах гепатоцитов и HLA2 на холангиоцитах; нормализует активность лимфоцитов — натуральных киллеров; снижает синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и фактора некроза опухоли-α);
- *гепатопротективный* эффект (стабилизирует мембраны гепатоцитов, купирует цитолиз, образует нетоксичные мицеллы с токсичными желчными кислотами и способствует их выведению из гепатоцитов; снижает активность перекисного окисления липидов и ингибирует повреждение гепатоцитов свободнорадикальными и перекисными соединениями; повышает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию гепатотоксических веществ);
- *антихолестатический* эффект (снижает всасывание токсичных желчных кислот в кишечнике; подавляет секрецию токсичных желчных кислот и уменьшает их концентрацию в гепатоцитах, стимулирует внутриклеточный транспорт и выделение компонентов

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

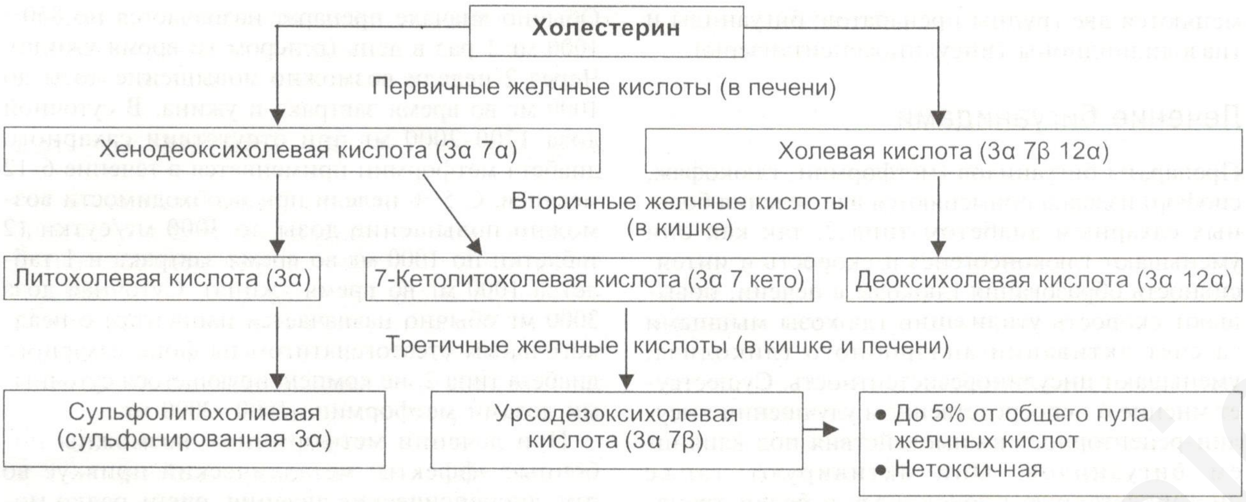


Рис. 60.6. Образование в организме урсодезоксихолевой кислоты.

желчи из гепатоцитов; индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что увеличивает пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник);

- *литолитический* эффект (уменьшает секрецию холестерина в желчи и повышает его растворимость в желчи; уменьшает насыщенность желчи холестерином; способствует выведению холестерина из желчных камней; в конечном итоге препятствует образованию и способствует разрушению чисто холестериновых камней размером не более 15–20 мм);
- *антиапоптотический* эффект (подавляет токсининдуцированный апоптоз гепатоцитов);
- *антифибротический* эффект (ингибирование синтеза соединительной ткани в печени);
- *гипохолестеринемический* эффект (снижает синтез холестерина в печени и всасывание его в кишечнике).

Учитывая вышеизложенные механизмы действия, препараты урсодезоксихолевой кислоты показаны для лечения следующих заболеваний:

- алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени;
- острый и хронический вирусный гепатит;
- первичный склерозирующий холангит;
- первичный билиарный цирроз печени;
- холестаз беременных;
- билиарный рефлюкс-эзофагит и рефлюкс-гастрит;
- функциональные заболевания желчевыводящих путей;
- желчнокаменная болезнь (чисто холестериновые камни размером не больше 15–20 мм).

Для лечения неалкогольной жировой болезни печени (прежде всего неалкогольного стеатогепатита) препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан в капсулах по 250 мг и др.) применяются внутрь в суточной дозе 10–15 мг/кг в течение 3–6 месяцев и дольше.

Под влиянием урсодезоксихолевой кислоты (при длительном приеме в течение 3–12 месяцев) снижается активность воспалительного процесса в печени, нормализуется содержание в крови аланиновой аминотрансферазы, нормализуется или снижается уровень холестерина и триглицеридов в крови (Я. С. Циммерман, 2004), уменьшаются проявления стеатоза и стеатогепатита по данным биопсии печени (Laurin и соавт., 1996; Georgescu и соавт., 2007). Эффективность лечения первичного и вторичного неалкогольного стеатогепатита урсодезоксихолевой кислотой подтверждена в работах Dufour (2006), Gelabert (2005) и др. Однако, как указывают Sanyal (2002), Orlando и соавт. (2007), требуются большие проспективные исследования для окончательного заключения о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на гистологические характеристики неалкогольного стеатогепатита.

Лечение препаратами, уменьшающими инсулинорезистентность

Как указывалось выше, ключевым фактором патогенеза неалкогольного жирового гепатоза и стеатогепатита является инсулинорезистентность. Применение препаратов, снижающих инсулинорезистентность, для лечения неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатита) является патогенетически оправданным. Для уменьшения инсулинорезистентности при неалкогольном стеатогепатите при-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

меняются две группы препаратов: бигуаниды и тиазолидиндионы (инсулиносенситайзеры).

Лечение бигуанидами

Препараты бигуанидов (метформин, глюкофаж, сиофор) издавна применяются для лечения больных сахарным диабетом типа 2, так как они уменьшают глюконеогенез и скорость и интенсивность образования глюкозы в печени, повышают скорость утилизации глюкозы мышцами за счет активации анаэробного гликолиза, уменьшают инсулинорезистентность. Существует мнение о непосредственном улучшении инсулин-рецепторного взаимодействия под влиянием бигуанидов. Они активируют также внутриклеточную глюкокиназу и белки-транспортеры глюкозы (GLUT-2 и GLUT-4), что восстанавливает использование глюкозы мышечными и жировыми клетками.

Под влиянием бигуанидов снижается синтез триглицеридов из жирных кислот, снижается экспрессия фактора некроза опухоли-α и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетилкоэнзима А. В итоге уменьшается содержание в крови холестерина, триглицеридов, в экспериментальных условиях доказано антиатеросклеротическое действие бигуанидов. Кроме того, бигуаниды уменьшают всасывание жиров и глюкозы в кишечнике, снижают аппетит, способствуют уменьшению массы тела, активируют фибринолиз.

Предпосылкой для применения метформина в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита послужила его способность уменьшать инсулинорезистентность на всех уровнях: в печени, в скелетной мускулатуре, жировой ткани.

В печени метформин активирует АМФ-зависимую протеинкиназу и ингибирует глюконеогенез.

В скелетных мышцах метформин способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и транслокации переносчика глюкозы GLUT-4, в результате чего повышаются захват глюкозы и синтез гликогена.

В жировой ткани метформин стимулирует реэстерификацию СЖК и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих СЖК уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты.

Суточная доза метформина (*глюкофажа, сиофора*) колеблется от 1000 до 2000 мг (максимальная суточная доза составляет 3000 мг). Препарат выпускается в таблетках по 500, 850, 1000 мг. Обычно вначале препарат назначается по 850–1000 мг 1 раз в день (вечером во время ужина). Через 2 недели возможно повышение дозы до 1000 мг во время завтрака и ужина. В суточной дозе 1700-2000 мг при отсутствии сахарного диабета метформин применяется в течение 6-12 месяцев. С 5–6 недели при необходимости возможно повышение дозы до 3000 мг/сутки (2 таблетки по 1000 мг во время завтрака и 1 таблетка 1000 мг во время ужина). Суточная доза 3000 мг обычно назначается пациентам с неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета типа 2, не компенсирующегося суточными дозами метформина 1000–2000 мг.

При лечении метформином возможны побочные эффекты: металлический привкус во рту, диспепсические явления, очень редко молочнокислый ацидоз (у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, а также у пациентов с выраженной дыхательной и сердечной недостаточностью), кетонурия, нарушение всасывания витамина B_{12} в кишечнике. Противопоказаниями к лечению бигуанидами являются: выраженная сердечная и легочная недостаточность, хронический алкоголизм, B_{12}-дефицитная анемия, резко выраженные нарушения функции печени. Не следует опасаться гипогликемии при лечении препаратами метформина, так как они не стимулируют секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса и не увеличивают, а наоборот, снижают гиперинсулинемию.

Эффективность метформина при неалкогольном стеатогепатите установлена в ряде исследований. Urso и соавт. (2003), Marchesini и соавт. (2001) опубликовали следующие результаты лечения неалкогольного стеатогепатита метформином.

Лечение метформином в дозе 20 мг/кг/сут (1700–2000 мг/сут) в течение 12 мес больных, не страдающих сахарным диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе, уменьшило степень инсулинорезистентности у 63,3 % больных НАСГ.

Это сопровождалось снижением активности трансаминаз у 53,2 % больных, в том числе их нормализацией у 47,3 %, улучшением показателей липидного профиля у 46,6 % больных.

Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения показало:

- уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов,
- тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений.

Loomba и соавт. (2006) также получили сходные результаты. Лечение больных неалкоголь-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ным стеатогепатитом метформином в дозе 500 мг в день 2 недели, затем 1000 мг в день 2 недели и далее по 2000 мг в течение 44 недель сопровождалось улучшением биохимических и гистологических проявлений, снижением массы тела и уменьшением инсулиновой резистентности.

Лечение тиазолидиндионами (инсулиносенситайзерами)

Тиазолидиндионы (глитазоны) — класс препаратов, связывающихся с γ-рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR — Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Пероксисомы — внутриклеточные органеллы, участвующие в процессах устранения токсичных веществ из клетки. Пероксисомы имеют мембрану, в которой содержатся белки-пролифераторы пероксисом. Эти белки оказывают влияние на пероксисомы через рецепторы, расположенные в ядре клетки.

Существуют три типа PPAR-рецепторов — α, β и γ. Тиазолидиндионы взаимодействуют с PPAR-γ-рецепторами, находящимися в клетках мишенях для инсулина — адипоцитах, клетках мышечной ткани, гепатоцитах, β-клетках островков Лангерганса. Посредством связывания с PPAR-γ-рецепторами тиазолидиндионы проявляют следующие эффекты:

- индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК;
- подавляют синтез жирных кислот в печени;
- повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4, вследствие чего улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается концентрация глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови;
- повышают чувствительность инсулиновых рецепторов;
- уменьшают висцеральное ожирение.

Применение глитазонов 2 поколения (пиоглитазон, розиглитазон) у больных НАСГ в течение 3—12 мес приводит к достоверному улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некровоспалительных изменений печени.

В настоящее время применяются следующие препараты из группы тиазолидиндионов:

- *пиоглитазон (актос)* — выпускается в таблетках по 15, 30, 45 мг, применяется в суточной дозе 15—45 мг в 1 прием, длительность действия около 12—24 часов;
- *розиглитазон (авандия, роглит)* — выпускается в таблетках по 4, 8 мг, назначается в суточной дозе 2—8 мг в 1—2 приема независимо от приема пищи), длительность действия около 12—24 часов, при отсутствии сахарного диабета лечение продолжается около 6-12 месяцев.

Указанные препараты применяются для лечения сахарного диабета типа 2 с избыточной массой тела как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с метформином.

Имеются литературные данные, подтверждающие эффективность тиазолидиндионов в лечении неалкогольного стеатогепатита.

Ratziu и Charlotte (2006) показали, что лечение больных неалкогольным стеатогепатитом розиглитазоном сопровождается значительным уменьшением макростеатоза гепатоцитов, улучшением морфологии митохондрий и ультраструктуры гепатитов. Применение розиглитазона в дозе 8 мг/сутки в течение 1 года привело к уменьшению стеатоза печени на 20 % (в группе плацебо на 5 %).

По данным Promrat и соавт. (2004), прием пиоглитазона в дозе 30 мг/сут в течение 48 недель у больных неалкогольным стеатогепатитом приводил к значительному снижению уровня аланиновой аминотрансферазы и уменьшению выраженности морфологических признаков стеатоза, воспаления и фиброза.

Следует учитывать возможность появления побочных эффектов при лечении тиазолидиндионами: задержка жидкости, снижение уровня гемоглобина (при лечении пиоглитазоном, розиглитазон таким эффектом не обладает), наклонность к увеличению массы тела (за счет увеличения подкожной жировой клетчатки, в то время как количество висцеральной жировой ткани значительно уменьшается).

Противопоказаниями к назначению тиазолидиндионов являются сахарный диабет 1 типа, кетоацидоз, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, острые заболевания печени с повышением уровня аминотрансфераз в крови более, чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, индивидуальная повышенная чувствительность к препаратам, острый коронарный синдром.

В ходе лечения необходим мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы и печени (периодическое определение уровня в крови аминотрансфераз).

Комбинированное лечение неалкогольного стеатогепатита тиазолидиндионами и метформином

П. О. Богомолов и соавт. (2007) указывают, что применение тиазолидиндионов второго поколе-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ния (розиглитазона 4–8 мг/сут) в комбинации с метформином (20 мг/кг/сут) у больных неалкогольным стеатогепатитомв течение 12 месяцев эффективнее, чем монотерапия метформином или розиглитазоном, снижает инсулинорезистентность, что приводит к достоверному улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некровоспалительных изменений печени.

В последние годы появилась возможность лечить больных неалкогольным стеатогепатитом препаратом авандамет, значительно уменьшающим инсулинорезистентность.

Авандамет — новый комбинированный препарат, представленный в форме таблеток, содержащих 800 мг метформина в комбинации с различными дозами розиглитазона (1 или 2 мг).

Препарат обладает более выраженным сахароснижающим действием по сравнению с эффектом каждого из компонентов в отдельности и влияет на перераспределение жировых депо при одновременном снижении количества подкожной жировой клетчатки.

Прием авандамета особенно показан пациентам с СД 2 с избыточной массой тела.

Рекомендуемая начальная суточная доза авандамета — 4 мг/1000 мг (2 таб. авандамета 2 мг/500 мг), которая может быть повышена для поддержания рекомендуемого уровня глюкозы в крови. Титрование дозы следует проводить до уровня максимальной суточной дозы, которая составляет 8 мг/2000 мг (4 таб. авандамета 2 мг/500 мг).

Медленное повышение дозы снижает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ. Повышение дозы следует проводить из расчета: по 2 мг — на розиглитазон и по 500 мг на метформин.

Полноценный эффект можно ожидать через 6–8 нед. от начала приема розиглитазона и через 1–2 нед. от начала лечения метформином.

При переходе с приема комбинации розиглитазона и метформина в форме отдельных таблеток на прием комбинации розиглитазон-метформин в одной таблетке начальная доза препарата должна основываться на прежде применявшихся дозах.

Авандамет не назначают больным с выраженной печеночной и почечной недостаточностью.

Применение липидснижающих препаратов

Как указывалось выше, одной из причин, вызывающих развитие неалкогольного стеатогепатита, является гиперлипидемия. Исходя из этого, включение гиполипидемических препаратов в комплексное лечение неалкогольного стеатогепатита представляется оправданным. Однако окончательная точка зрения по этому вопросу не сформировалась. Следует учитывать, что статины и фибраты могут вызывать увеличение содержания аминотрансфераз в крови.

П. О. Богомолов и Г. В. Цодиков (2006) указывают, что «пациентам с гиперлипидемией показано наблюдение и возможна специфическая липидснижающая терапия; изучение гиполипидемической терапии выявило ее малую эффективность в отношении неалкогольной жировой болезни печени: назначение статинов и/или фибратов приводит к нормализации трансаминаз у части пациентов, что не сопровождается достоверными гистологическими изменениями». Об этом же писали Laurin и соавт. еще в 1996 г. Sanyal (2002) считает, что липидснижающие вещества не должны применяться в лечении неалкогольного стеатогепатита.

Вероятно, лечение статинами должно проводиться в первую очередь пациентам с неалкогольным стеатогепатитом и артериальной гипертензией, ишемической болезнью и гиперлипидемией, относящимся к группе с высоким риском развития ишемической болезни сердца и ее осложнений. В ходе лечения следует периодически проверять уровень аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, билирубина в крови. Методика лечения статинами и фибратами изложена в соответствующем томе руководства в главе «Лечение атеросклероза».

Подавление избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Наличие у больных неалкогольным стеатогепатитом тонкокишечного дисбиоза (избыточного роста бактериальной флоры) усугубляет поражение печени, напротив, устранение тонкокишечного дисбиоза уменьшает выраженность стеатогепатоза и стеатогепатита.

При вторичном неалкогольном стеатогепатите в случае доказанного избыточного бактериального роста целесообразно лечение короткими курсами метронидазола 750 мг/сут в течение 7–10 дней (И. Г. Федоров и соавт., 2002).

Для коррекции тонкокишечного дисбиоза применяется также пребиотик *дюфалак* (лактулоза) в течение 2–3 месяцев (В. А. Петухов и соавт., 2001). Дюфалак выпускается в пакетиках, содержащих 10 г препарата в виде порошка, или в виде сиропа в полиэтиленовых флаконах (в

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

100 мл содержится 67 г дюфалака). Лечебная доза: порошки по 10–20 г/сут, сироп — по 10–25 мл, принимать ежедневно утром во время еды, запивая водой.

Противопоказан при галактоземии, непроходимости и острых заболеваниях кишечника, индивидуальной непереносимости.

Дюфалак проявляет следующие положительные эффекты при неалкогольном стеатогепатите (Я. С. Циммерман, 2004):

- снижение содержания плазменных липидов, уменьшение гиперхолестеринемии, триглицеридемии, ЛПНП и ЛПОНП;
- нормализация уровня АлАТ, АсАТ, γ-ГТП за счет торможения pH-зависимой α-гидроксилазы в печени;
- снижение эндогенной интоксикации, исходящей из кишечника, при тонко- и толстокишечном дисбиозе, бактериальной транслокации;
- улучшение функции ретикулоэндотелиальной системы печени благодаря гепатопротекторному эффекту препарата;
- создание благоприятных условий для восстановления нормобиоценоза кишечника, снижения содержания летучих жирных кислот и бактериальных токсинов.

Все это в конечном счете препятствует развитию и прогрессированию жировой дистрофии печени и НАСГ.

При лечении дюфалаком возможно развитие побочных эффектов: преходящего метеоризма, диареи, неинтенсивных болей в животе. Лечение дюфалаком противопоказано при галактоземии, кишечной непроходимости и острых заболеваниях кишечника, индивидуальной непереносимости.

Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II

В последние годы появляются сообщения о целесообразности применения при неалкогольном стеатогепатите антагонистов рецепторов ангиотензина II, что объясняется следующими обстоятельствами:

- у больных НАСГ установлена активизация РААС;
- ингибирование РААС приводит к угнетению пролиферации звездчатых клеток и антифиброзному эффекту в печени (Yoshiji, Kuriyama и соавт., 2001);
- антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан блокирует эффекты АТ II, уменьшает инсулиновую резистентность, ингибирует оксидативный стресс и активность звездчатых клеток, снижает выраженность воспалительно-некротических изменений и фиброза в печени (Yokohama, Nakamura и соавт., 2006).

Возможности антифиброзной терапии

Подавление процессов фиброзообразования в печени при неалкогольной жировой болезни печени имеет большое патогенетическое значение, так как предупреждает развитие цирроза печени. Способность ингибировать фиброзообразование в различной степени присуща следующим препаратам:

- эссенциальным фосфолипидам (стимулируют активность коллагеназ, угнетают синтез клетками Ито коллагена и тканевого ингибитора металлопротеиназ, подавляют активацию и пролиферацию клеток Ито);
- урсодезоксихолевой кислоте (опосредованное антифибротическое действие через подавление продукции противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, 6, фактора некроза опухоли-α;
- витамину Е (подавление оксидативного стресса и уменьшение фиброгенеза);
- силимарину (антиоксидантный эффект, подавление экспрессии проколлагена 1 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ, торможение активности клеток Купфера);
- пентоксифиллину (подавляет активацию и пролиферацию звездчатых клеток и экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ, продукцию фактора некроза опухоли-α);
- простагландину Е (подавление экспрессии коллагена и пролиферации активированных звездчатых клеток).

Однако следует отметить, что указанные препараты обладают лишь умеренно выраженной антифиброзной активностью. В современной литературе сообщается о следующих перспективных будущих направлениях антифибротической терапии:

- лечение инфликсимабом (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-α);
- лечение интерфероном-α (подавляет активацию клеток Ито);
- применение моноклональных антител к трансформирующему фактору роста и ингибиторов протеаз, блокирующих активацию трансформирующего фактора роста;
- применение глиотоксина (стимулирует апоптоз клеток Ито);
- применение мРНК-металлопротеиназ (получены методом генной инженерии) для стимуляции деградации внеклеточного матрикса.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Эффективность различных видов лечения неалкогольного стеатогепатита

Georgescu и соавт. (2007) дают следующую оценку эффективности некоторых видов лечения неалкогольного стеатогепатита.

- Аторвастатин 10 мг в день у больных с НАСГ и дислипидемией уменьшал в крови уровень холестерина, АЛГ, ЩФ, γ-ГТП, а также выраженность стеатоза и воспалительно-некротических изменений в печени;
- Лозартан — антагонист рецепторов АТII (50 мг в сутки) — у больных НАСГ и АГ оказывает те же эффекты, что и аторвастин, за исключением влияния на дислипидемию;
- Пентоксифиллин — 400 мг в сутки у больных с НАСГ без АГ и дислипидемией вызывает положительную динамику уровня АЛТ, ЩФ, γ-ГТП, уменьшает выраженность стеатоза и воспалительно-некротических изменений за счет снижения продукции фактора некроза опухоли-2;
- Урсодезоксихолевая кислота — 15 мг/кг/сут. У больных с НАСГ без АГ вызывает положительную динамику А, АТ, ЩФ, γ-ГТП, но не уменьшает выраженность гистологических изменений в печени.

Средняя длительность лечения указанными препаратами составила 37,8±5,4 недели.

Новые направления в лечении неалкогольного стеатогепатита

В настоящее время разрабатывается возможность лечения адипонектином (Goulis et al., 2006; Vos, Barve et al., 2006). Обсуждается также возможность лечения β-глюкозилцерамидом (природный гликолипид). В экспериментальных условиях установлена его способность уменьшать стеатогепатоз, гиперинсулинемию, накопление абдоминального жира, гипертриглицеридемию, модулировать функцию натуральных Т-лимфоцитов-киллеров.

Выполнение всех вышеизложенных лечебных мероприятий, здоровый образ жизни, правильное питание, прекращение употребления алкоголя и курения, устранение этиологических факторов при вторичном стеатогепатите (или их коррекция при невозможности устранения) способствует восстановлению функции печени и в ряде случаев полному выздоровлению.

В заключение приводим алгоритм диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени (А. О. Буеверов, 2003, рис. 60.7).

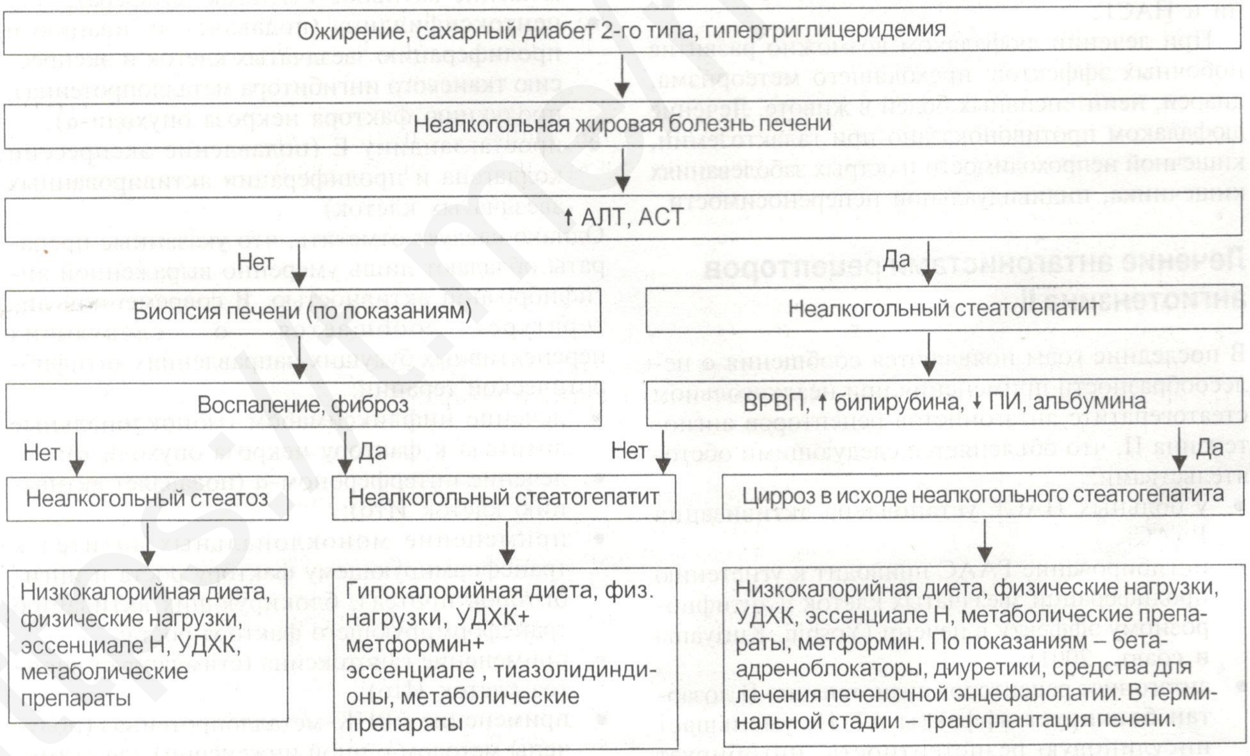


Рисунок 60.7. Алгоритм диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

61 Лечение хронического гепатита

Хронический гепатит — полиэтиологический диффузный воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 месяцев, характеризующийся гистиолимфоплазмоцитарной инфильтрацией портальных полей, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией гепатоцитов при сохранении архитектоники печени.

Основными *причинами*, вызывающими развитие хронического гепатита, являются:

1. Вирусная инфекция — вирусы гепатита B, D, C, G, F. Хронический вирусный гепатит чаще всего развивается после перенесенного острого вирусного гепатита B, D, C.
2. Хроническое злоупотребление алкоголем (приводит к развитию хронического алкогольного гепатита).
3. Выраженные аутоиммунные процессы (первичные, вне связи с вирусной инфекцией) с ярко выраженной направленностью против собственных гепатоцитов (приводят к развитию аутоиммунного — «люпоидного» — гепатита).
4. Другие причины хронического гепатита имеют малое клиническое значение, так как вызываемые ими варианты заболевания встречаются редко).
 4.1. Влияние лекарственных препаратов.
 - Облигатные гепатотоксические средства — истинные гепатотоксины (салицилаты, тетрациклины, анаболические стероиды, 6-меркаптопурин, метотрексат). Вызывают поражение печени при употреблении в больших суточных дозах.
 - Факультативно гепатотоксичные средства. Поражение печени при их применении зависит не от дозы, а от лекарственной идиосинкразии (фторотан, хлорпромазин, аминазин, изониазид, α-метилдофа, нитрофурантоин, НПВП и др.) или обусловлено токсичными метаболитами, образующимися в процессе биотрансформации лекарственных средств в печени.

 4.2. Токсическое влияние химических веществ (4-хлористый углерод, тринитротолуол, инсектофунгициды и др.).

 4.3. Наследственные метаболические дефекты.
 - При болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация с накоплением меди в печени, головном мозге).
 - При гемохроматозе (нарушение обмена железа с накоплением его в печени и других органах и тканях).
 - При недостаточности α_1-антитрипсина.

Классификация

На Международном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994) была принята классификация хронического гепатита, которая является действующей и по сегодняшний день. В этой классификации выделены следующие разделы: этиология; активность; стадия хронического гепатита; фаза вирусной инфекции.

Приводим эту классификацию, так как лечение хронического гепатита в настоящее время должно осуществляться с учетом ее основных положений (табл. 61.1).

Степень активности хронического гепатита устанавливают по степени повышения АлАТ в крови и по индексу Кноделя, определяемому при гистологическом исследовании биоптата печени.

Ориентировочное определение степени активности по уровню АлАТ в крови:

- активность минимальная — увеличение АлАТ в крови < 3 норм;
- активность умеренная — увеличение АлАТ в крови составляет 3—10 норм;
- высокая — увеличение АлАТ в крови > 10 норм.

Для вычисления *индекса активности Кноделя* оценивают в баллах выраженность следующих гистологических показателей:

- перипортальные и мостовидные некрозы (от 0 до 10 баллов);
- внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы (от 0 до 4 баллов);
- портальное воспаление (от 0 до 4 баллов);
- выраженность фиброза (от 0 до 4 баллов).

Гистологический индекс активности получают при суммировании первых трех показателей, а выраженность фиброза отражает стадию хронического гепатита.

5 Зак. 3001

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.1. Классификация хронических гепатитов (Международный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994)

По этиологии и патогенезу
1. Хронический вирусный гепатит B
2. Хронический вирусный гепатит C
3. Хронический вирусный гепатит D (дельта)
4. Хронический вирусный гепатит неопределенный (вирусы F, G, агент GB)
5. Аутоиммунный гепатит:
 а) тип 1 (анти-SMA, анти-ANA-позитивный)
 б) тип 2 (анти LKM 1-позитивный)
 в) тип 3 (анти-SLA-позитивный)
6. Лекарственно индуцированный
7. Криптогенный (неустановленной этиологии)
8. Недостаточность α_1-антитрипсина
9. Болезнь Вестфаля-Коновалова-Вильсона
10. Первичный склерозирующий холангит
11. Первичный билиарный цирроз печени

По активности (определяется тяжестью воспалительно-некротического процесса в печени)
А) минимальная
Б) слабо выраженная
В) умеренно выраженная
Г) выраженная

Стадия ХГ (определяется распространенностью фиброза и развитием цирроза печени)
0 – фиброз отсутствует
1 – слабо выраженный перипортальный фиброз
2 – умеренный фиброз с портопортальными септами
3 – выраженный фиброз с портоцентральными септами
4 – цирроз печени (степень тяжести и стадия цирроза печени определяются выраженностью портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности)

Фаза вирусной инфекции (при вирусных гепатитах)
А) репликация с высокой или низкой активностью
Б) интеграция

Примечания: анти-ANA - антиядерные антитела; анти-SMA – аутоантитела к гладкомышечным элементам печени (анти-F-актиновые и др.); анти-LKM-1 – аутоантитела к микросомам печени и почек; анти-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену.

Степень активности хронического гепатита согласуется с гистологическим индексом Кноделя следующим образом (Desmet и соавт., 1995):
- минимальная активность — 1–3 балла;
- слабо выраженная активность — 4–8 баллов;
- умеренно выраженная активность — 9–12 баллов;
- выраженная активность — 13–18 баллов.

Стадии фиброза (т. е. его выраженность) можно оценить по системе METAVIR:
- стадия F0 — отсутствие фиброза;
- стадия F1 — фиброз легкой степени;
- стадия F2 — фиброз умеренно выраженный;
- стадия F3 — тяжелый фиброз;
- стадия F4 — септальный фиброз.

Было бы целесообразно добавить к международной классификации хронического гепатита еще один раздел, отражающий функциональное состояние печени, и сформулировать его следующим образом:
- без нарушения функции печени;
- незначительное нарушение функции печени;
- умеренное нарушение функции печени;
- значительное нарушение функции печени.

Кроме того, в классификации следовало бы отразить хронический неспецифический реактивный гепатит, возникающий при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах и других заболеваниях. Лечение реактивного гепатита заключается в лечении основного заболевания.

Недостатком классификации является также отсутствие в ней хронического алкогольного

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

гепатита. Проблема эта очень актуальна, лечение хронического алкогольного гепатита освещается в нашем руководстве в главе «Лечение алкогольной болезни печени».

В этой главе обсуждается лечение больных хроническим вирусным гепатитом, хроническим аутоиммунным гепатитом.

Лечение хронического вирусного гепатита

В настоящее время общепринято считать, что хронический вирусный гепатит вызывается вирусами B, C, D (дельта), G, F.

Как известно, острый гепатит может вызываться также вирусами TTV и SENV. До сих пор нет окончательных доказательств, что вирусы TTV и SENV могут вызывать хронический гепатит, хотя И. И. Дегтярева (2004), перечисляя этиологические группы хронических гепатитов, указывает на хронический вирусный гепатит TTV и SENV.

Пользуясь терминологическим принципом, изложенным в рекомендациях, разработанных Международной рабочей группой (IWP) и поддержанных Всемирным конгрессом гастроэнтерологов (WCOG) в Лос-Анджелесе (1994), можно определить хронический вирусный гепатит следующим образом.

Хронический вирусный гепатит — воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита B или C, или вирусом гепатита D (в сочетании с вирусом гепатита B), или вирусом гепатита G или F, длящееся 6 месяцев или более, способное привести к циррозу печени или быть ассоциированным с циррозом.

Выражение «быть ассоциированным с циррозом печени» наиболее вероятно означает следующие возможности (В. Т. Ивашкин, 1995):

- хронический вирусный гепатит присоединяется к уже имеющемуся циррозу печени другой этиологии;
- хронический вирусный гепатит протекает параллельно с циррозом одноименной природы и определяет степень активности процесса (но не стадию!).

Проблема хронических вирусных гепатитов остается чрезвычайно актуальной. Вирус гепатита B — один из наиболее распространенных вирусов, в мире насчитывается около 2 млрд человек, перенесших в прошлом вирусный гепатит B (данные ВОЗ, 1996), а носителями вируса гепатита B являются 370–400 млн человек (Alberti и соавт., 2005).

На земном шаре насчитывается свыше 180 млн лиц, инфицированных вирусом гепатита C, а частота встречаемости хронического вирусного гепатита C составляет в среднем около 3 % (Alberti и соавт., 2005).

В мире насчитывается также около 15 млн больных, страдающих хроническим вирусным гепатитом D.

Лечебная программа при хроническом вирусном гепатите:

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиологическое противовирусное лечение.
4. Иммуномодулирующая терапия.
5. Лечение внепеченочных проявлений вирусных гепатитов.
6. Метаболическая, коферментная и гепатопротекторная терапия. Системная энзимотерапия.
7. Дезинтоксикационная терапия.

Основная цель лечения хронического вирусного гепатита — стойкое подавление репликации вируса и достижение ремиссии заболевания.

Лечебный режим

Соблюдение лечебного режима позволяет поддерживать состояние компенсации функций печени.

Лечебный режим предусматривает:

- исключение алкоголя; продолжение приема алкоголя резко увеличивает риск развития цирроза печени, рака печени, уменьшает продолжительность жизни;
- исключение приема гепатотоксичных лекарственных средств;
- исключение контакта с гепатотоксичными веществами (гепатотропными ядами) на производстве, на котором занят больной;
- исключение работы с физической и психоэмоциональной нагрузкой и стрессовых ситуаций;
- предоставление больному в течение дня кратковременного отдыха;
- госпитализацию больного в периоде обострения заболевания: соблюдение постельного режима создает более благоприятные условия для функции печени в результате улучшения печеночного кровотока;
- исключение лекарственных препаратов, медленно обезвреживающихся печенью (транквилизаторы, седативные средства, аналгетики, сильнодействующие слабительные);
- исключение физиотерапевтических процедур на область печени и бальнеотерапии;
- исключение желчегонных средств (они могут ухудшить функциональное состояние печени, повысить ее энергетические потребности).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечебное питание

Больному хроническим вирусным гепатитом в фазе ремиссии показана диета № 5. Эта диета энергетически полноценна, содержит белков — 100 г, жиров — 80 г, углеводов — 450 г, энергетическая ценность — 2800–3000 ккал. Количество белка (100–110 г в сутки) обеспечивает пластические потребности гепатоцитов. Содержание жира соответствует физиологической норме, причем $^2/_3$ должны составлять жиры животного происхождения, а $^1/_3$ — растительного. Растительные масла обеспечивают желчегонный эффект, липолитическое действие, улучшают обмен холестерина.

В периоде ремиссии больному *разрешаются* следующие блюда: вегетарианские, молочные, фруктовые супы, вегетарианские щи; нежирные сорта мяса (кролик, говядина, курица) и рыбы в отварном, запеченном виде; творог (некислый) и изделия из творога (сырники, ленивые вареники, пудинги, запеканки); молоко во всех видах (при хорошей переносимости); яйца (1–2) 2–3 раза в неделю при хорошей переносимости или омлеты; кефир, простокваша; масло сливочное и растительное; сметана как приправа к блюдам; очень осторожно неострые, некопченые закуски: сыр, вымоченная сельдь, нежирная ветчина, докторская колбаса; соусы неострые; овощи в виде салатов и гарниров (картофель, морковь, капуста, помидоры); фрукты можно давать в натуральном виде, а также в виде киселей, компотов, желе; овощные и фруктовые соки; хлеб белый и черный вчерашний; сухое несдобное печенье; сахар, мед, варенье; чай некрепкий, чай с молоком.

Из рациона *исключаются* жирные сорта мяса и рыбы; жареные блюда; острые закуски; соленые и копченые продукты; изделия из мяса гуся, утки, баранины, жирной свинины; блюда, приготовленные из внутренних органов; сало; мозги; бараний жир; бобовые, шпинат, щавель; кислые фрукты; крепкий кофе, какао.

Пища принимается небольшими порциями 4–5 раз в день.

Приводим примерное меню диеты № 5 (табл. 61.2) (Е. А. Беюл, 1992).

При выраженном обострении хронического гепатита, при высокой активности процесса, а также при выраженных диспепсических явлениях больным назначают *диету № 5а* (из протертых блюд), механически и химически щадящую.

Овощи и зелень дают в протертом виде, мясо в виде фрикаделей, кнелей, паровых котлет. Грубую растительную клетчатку (ржаной хлеб, капусту) исключают. Количество жиров ограничивают до 70 г, в том числе растительных — до 15–20 г.

Приводим примерное меню диеты № 5а (табл. 61.3) (Е. А. Беюл, 1992).

Противовирусное лечение

Этиологическое противовирусное лечение производится в фазе репликации вируса. Противовирусная терапия сокращает сроки репликатив-

Таблица 61.2. Примерное меню диеты № 5

Первый завтрак	Омлет белковый	150 г
	Каша овсяная молочная	250 г
	Чай с молоком	200 г
Второй завтрак	Яблоко	100 г
Обед	Суп овощной	500 г
	Биточки мясные, паровые, запеченные в сметане	110 г
	Морковь тушеная	150 г
Полдник	Сок фруктовый	100 г
	Сухари	300 г
Ужин	Салат из моркови и яблок	120 г
	Рыба отварная (треска)	100 г
	Пюре картофельное	150 г
	Чай	200 г
На ночь	Кефир	200 г
На весь день	Хлеб пшеничный	150 г
	Хлеб ржаной	150 г
	Сахар	40 г
	Масло сливочное	10 г
	Энергетическая ценность — 2605 ккал	

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.3. Примерное меню диеты № 5а

Первый завтрак	Сыр	30 г
	Каша геркулесовая молочная	230 г
	Чай	200 г
Второй завтрак	Яблоко печеное с сахаром	100 г
Обед	Суп протертый вегетарианский + 10 г сметаны	500 г
	Рыба отварная (треска)	100 г
	Картофельное пюре	150 г
	Кисель из фруктового сока (яблочного)	200 г
Полдник	Отвар шиповника	200 г
	Сухари	35 г
Ужин	Котлеты мясные, паровые	100 г
	Морковь тушеная в молочном соусе	180 г
На ночь	Кефир	180 г
На весь день	Хлеб пшеничный	250 г
	Сахар	30 г
	Масло сливочное	10 г
	Энергетическая ценность — 2430 ккал	

ной фазы, приводит к эрадикации вируса, способствует переходу в интегративную фазу, предупреждает развитие цирроза печени, возможно, гепатоцеллюлярного рака (А. Р. Златкина, 1994).

Для подавления репликации вирусных частиц применяются *противовирусные средства*, которые можно разделить на 3 группы: интерфероны, индукторы интерферона и синтетические аналоги нуклеозидов.

Интерфероны

Интерфероны — это группа низкомолекулярных пептидов, обладающих противовирусной, противоопухолевой и иммунорегулирующей активностью. В настоящее время выделяют два типа интерферонов, что обусловлено их различной биологической ролью: I тип включает α-интерферон и β-интерферон, II тип — γ-интерферон.

α-Интерферон (интерферон-α) обладает преимущественно противовирусным и антипролиферативным эффектом. Продукция α-интерферона в организме осуществляется В-лимфоцитами, нулевыми лимфоцитами, макрофагами. В лечебной практике применяются следующие препараты α-интерферона:

- α-интерферон n1, n2 — получены из культуры лейкоцитов;
- α-интерферон 2a, 2b (интрон), 2 с (берофор) — рекомбинантные, полученные путем клонирования гена α-интерферона в клетках кишечной палочки, дрожжей.

Препараты α-интерферона широко применяются в лечении хронического вирусного гепатита.

β-Интерферон (интерферон-β) — обладает противовирусной активностью, в организме вырабатывается фибробластами, макрофагами.

В клинической практике применяются следующие препараты β-интерферона:

- β-интерферон n — получен из культуры фибробластов;
- β-интерферон r, 1a, 1b — рекомбинантные.

β-Интерферон в лечении хронического вирусного гепатита используется редко, так как монотерапия β-интерфероном малоэффективна. Кроме того, в некоторых случаях введение рекомбинантного β-интерферона может приводить к неожиданному противоположному эффекту — нарушению иммунной функции, обострению гепатита.

γ-Интерферон (интерферон-γ) — вырабатывается в организме Т-лимфоцитами и NK-лимфоцитами и является универсальным эндогенным иммуномодулятором. Под его влиянием усиливается связывание антигенов клетками, экспрессия антигенов HLA, повышается ответ на митогены, лизис клеток-мишеней, продукция иммуноглобулинов, фагоцитарная активность макрофагов, их взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами. Он угнетает рост опухолевых клеток, подавляет внутриклеточное размножение бактерий и простейших, способствует дифференцировке Т-лимфоцитов. В больших дозах γ-интерферон может оказывать тормозящее действие на иммунные реакции. В клинической практике применяются следующие препараты: γ-интерферон r, 1b — рекомбинантные.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Методика лечения вирусных гепатитов γ-интерфероном не разработана.

В настоящее время для лечения хронических вирусных гепатитов применяются различные виды только α-интерферона.

Механизм противовирусного эффекта интерферона-α

Как вирусинфицированные гепатоциты, так и неинфицированные клетки, в частности, клетки иммунной системы, имеют специфические рецепторы для интерферона. Интерферон связывается с этими рецепторами, при этом образуется комплекс из молекулы интерферона и интерферонового рецептора, который погружается внутрь клетки, после чего связь разрывается, комплекс распадается, освободившийся рецептор снова возвращается на поверхность клетки.

Противовирусный эффект интерферона-α складывается из следующих компонентов:

- подавление репликации гепатотропных вирусов в вирусинфицированных гепатоцитах, что обусловлено увеличением продукции ферментов 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы и протеинкиназы. В свою очередь, 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза активирует эндонуклеазу, под влиянием которой происходит деградация, фрагментация вирусной транспортной РНК. Активированная протеинкиназа ингибирует процесс репликации вируса, в частности, трансляцию и сборку вируса;
- усиление экспрессии антигенов HLA первого класса на поверхности инфицированных гепатоцитов и стимуляция макрофагов, узнающих вирус-HLA-антигенный комплекс на поверхности клеточной мембраны, что облегчает дальнейшее уничтожение вируса;
- иммуномодулирующее действие, в частности, усиление активности цитотоксических Т- и NK-лимфоцитов (С. Д. Подымова, А. О. Буеверов, 1996);
- антифибротический эффект (торможение синтеза соединительной ткани в печени);
- противоопухолевый эффект.

Принято считать, что под влиянием интерферона-α в итоге, с одной стороны, тормозится, ингибируется репликация вирусов, с другой стороны, усиливается «противовирусное» состояние непораженных гепатоцитов и противовирусная защитная функция иммунной системы.

В настоящее время для лечения хронических вирусных гепатитов существуют следующие формы интерферона-α:

- донорские (нативные) лимфобластный и лейкоцитарный человеческие интерфероны-α (велферон, эгиферон и др.);
- высокоочищенный рекомбинантный интерферон-α-2a (роферон А) и интерферон-α-2b (интрон А, реаферон) — препараты короткого действия (период полувыведения 4 часа);
- рекомбинантные пегилированные интерфероны-α: пегилированный интерферон-α-2a (пегасис) и пегилированный интерферон-α-2b (пегинтрон) — препараты длительного действия (период полувыведения — около 40 часов).

Нативные интерфероны-α сейчас используются редко, наиболее часто применяются в лечении хронического вирусного гепатита рекомбинантные высокоочищенные интерферон-α-2b (интрон А, реаферон), интерферон-α-2a (роферон А) и пегилированные интерфероны-α.

Особенности действия пегилированного интерферона-α

Как было указано выше, стандартный рекомбинантный интерферон-α имеет короткий период полувыведения (около 4 часов, по некоторым данным 4–16 часов). Вследствие этого его концентрация в сыворотке крови достигает максимального уровня через 4 часа после подкожного введения, а через 20–24 часа интерферон-α в крови почти не определяется, что создает возможность возобновления репликации вируса даже при введениях препарата 3 раза в неделю. У пегилированного интерферона-α этого недостатка практически нет. Пегилированный интерферон-α — это интерферон, к молекуле которого присоединена крупная инертная молекула полиэтиленгликоля. В результате молекула интерферона-α значительно увеличивается в размере, что обусловливает замедление почечного клиренса интерферона-α и, следовательно, увеличивает длительность действия.

Пегилированный интерферон-α имеет следующие преимущества по сравнению с обычными рекомбинантными препаратами интерферона-α:

- увеличенная длительность действия (пегилированный интерферон-α вводится 1 раз в неделю);
- сохранение эффективной концентрации в крови на протяжении всего интервала дозирования;
- высокая гидрофильность (1 молекула пегилированного интерферона связывается с 3 молекулами воды), что повышает растворимость и биодоступность препарата и защища-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ет его от воздействия нейтрализующих антител и комплемента;
- более высокая противовирусная активность.

Побочные эффекты лечения интерфероном-α

- Гриппоподобный или общий синдром (выраженная общая слабость, лихорадка, озноб, анорексия, артралгии, миалгии), обычно купируется самостоятельно через несколько часов после введения препарата, можно уменьшить выраженность синдрома приемом парацетамола;
- гематологический синдром (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), обычно умеренно выраженный;
- аутоиммунный синдром (развитие аутоиммунного тиреоидита, гипо- или гипертиреоза, сахарного диабета, псориаза, васкулита, полиморфной эритемы, аутоиммунного гепатита);
- похудание;
- депрессивный синдром;
- другие побочные эффекты (интерстициальный нефрит, протеинурия, нефротический синдром, нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность, высокая предрасположенность к пневмонии и другим инфекционным осложнениям, алопеция).

Принято различать ранние и поздние побочные реакции при лечении интерфероном-α. К ранним побочным реакциям относят гриппоподобный синдром, к поздним — похудание, депрессию, миелосупрессию, аутоиммунный синдром.

Следует отметить, что побочные эффекты, требующие отмены или снижения дозы препарата, наблюдаются не часто, у 5–10 % больных, но помнить о возможности развития побочных эффектов при лечении интерфероном-α следует постоянно.

Противопоказания к лечению интерфероном-α

- Тяжелые сопутствующие заболевания легких, почек, сердечно-сосудистой системы, декомпенсированный сахарный диабет;
- продолжающееся злоупотребление алкоголем;
- наркомания;
- некорригируемые заболевания щитовидной железы;
- эпилепсия;
- депрессия;
- психические расстройства;
- аутоиммунный гепатит (он может сочетаться с хроническим вирусным гепатитом);
- выраженные вирусиндуцированные нарушения;
- цитопенический синдром (количество тромбоцитов в периферической крови $< 100 \times 10^9$/л, лейкоцитов $< 3 \times 10^9$/л);
- трансплантация органов (за исключением трансплантации печени);
- декомпенсированный цирроз печени;
- беременность и лактация.

Существует мнение, что больным хроническим вирусным гепатитом, страдающим одновременно наркоманией или злоупотребляющим алкоголем, проводить лечение интерфероном-α можно лишь в тех случаях, когда длительность периода, в течение которого не принимается алкоголь или наркотик, составляет не менее 6 месяцев (С. Д. Подымова, 2005).

Препараты интерферона-α

Роферон А — рекомбинантный интерферон-альфа-2а выпускается в следующих формах:
- раствор для инъекций: флакон 1 мл с содержанием препарата 3 млн МЕ, 4,5 млн МЕ, 6 млн МЕ, 9 млн МЕ и 18 млн МЕ;
- раствор для инъекций: флакон 3 мл с содержанием 18 млн МЕ;
- раствор для инъекций шприц-тюбик 0,5 мл с содержанием препарата 3 млн МЕ, 4,5 млн МЕ, 6 млн МЕ и 9 млн МЕ;
- картридж с 0,6 мл готового раствора, предназначенный для использования с Роферон-Пеном (шприц-ручкой); содержит интерферона-альфа-2а 18 млн МЕ;

Интрон-А — рекомбинантный интерферон-альфа-2b, выпускается во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для инъекций 1 млн МЕ, 3 млн МЕ и 6 млн МЕ.

Реаферон — рекомбинантный интерферон-альфа-2b, выпускается во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для инъекций 3 млн МЕ и 10 млн МЕ;

Пегасис — пегилированный рекомбинантный интерферон-альфа-2а, связан с крупной разветвленной молекулой полиэтиленгликоля, имеет период полувыведения 88 часов, длительность Cmax 78 часов, средний клиренс 1,5 мл/ч/кг.

Выпускается во флаконах, содержащих по 135 и 180 мкг лиофилизированного порошка для инъекций.

ПегИнтрон — пегилированный рекомбинантный интерферон-альфа-2b (12 кДа), в этом препарате интерферон-альфа-2b связан с небольшой линейной молекулой полиэтиленгликоля; имеет период полу-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

выведения 40 часов, длительность Cmax 48 часов, средний клиренс 22 мл/ч/кг. Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка в стеклянных флаконах по 2 мл 50, 80, 100 или 120 мкг, а также в виде шприц-ручек с дозировкой 50, 80, 100, 120 или 150 мкг пегинтрона в 0,5 мл.

Методика лечения интерферонами-α изложена далее отдельно для каждого вида хронического гепатита.

Синтетические аналоги нуклеозидов

Синтетические аналоги нуклеозидов подавляют синтез вирусных нуклеиновых кислот. Наиболее часто в лечении хронических вирусных гепатитов применяются рибавирин и ламивудин.

Рибавирин (ребетол) — в клетках превращается в моно- и трифосфат. Рибавирин-5-монофосфат конкурентно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, которая участвует в образовании гуанозинмонофосфата, в итоге ингибируется синтез вирусных ДНК и РНК, белка и репликация вируса (В. П. Яковлев, 2003). Выпускается в капсулах и таблетках по 0,2 г.

Применяется для лечения хронического вирусного гепатита С (только в комбинации с интерфероном-α).

При лечении рибавирином могут отмечаться следующие *побочные эффекты*:

- со стороны системы органов пищеварения (снижение аппетита, тошнота, рвота, увеличение уровня билирубина в крови);
- со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, снижение артериального давления);
- со стороны системы кроветворения (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения);
- со стороны органов дыхания (одышка, бронхоспазм, отек легких в редких случаях);
- аллергические реакции (кожный зуд, конъюнктивит и др.).

Рибавирин *противопоказан* в следующих ситуациях:

- абсолютные противопоказания: тяжелые заболевания сердца, почек, анемия, гемоглобинопатии, почечная и печеночная недостаточность, беременность, лактация;
- относительные противопоказания: неконтролируемая артериальная гипертензия, пожилой возраст.

Методика лечения изложена далее в разделе «Противовирусная терапия хронического гепатита С».

Ламивудин (зеффикс) — представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Проникает в клетки, инфицированные вирусом, превращается в активную форму — ламивудин-5-трифосфат, который ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу. Ламивудин ингибирует также альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы. Препарат применяется для лечения больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом В, так как нарушает репликацию этих вирусов.

Подавление репликации вируса гепатита происходит следующим образом. Молекула ламивудина фосфата внедряется в растущую цепь ДНК вируса гепатита В, что приводит к прекращению ее синтеза. Это сопровождается уменьшением высвобождения вирионов из ядра гепатоцитов, а также уменьшением ядерного пула вирусной ДНК.

Ламивудин выпускается в таблетках по 0,1 г; 0,15 г, а также в виде раствора для перорального приема с содержанием ламивудина в 1 мл 5 мг и 10 мг.

Длительность лечения хронического вирусного гепатита В ламивудином составляет 12 месяцев, методика лечения представлена далее.

Побочные эффекты при лечении ламивудином в основном аналогичны побочным эффектам, наблюдающимся при лечении рибавирином.

Противопоказаниями к лечению ламивудином являются:

- индивидуальная гиперчувствительность к препарату;
- кормление грудью (необходимо исключить грудное вскармливание новорожденного на время лечения ламивудином);
- беременность (применение ламивудина при беременности во II и III триместре возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза лечения этим препаратом несомненно превышает возможный риск для плода).

Следует отметить, что при длительном лечении ламивудином возможна мутация вируса гепатита В (см. об этом подробнее далее), и он становится резистентным к дальнейшей терапии ламивудином.

Другие аналоги нуклеозидов. В настоящее время начинают применять новые аналоги нуклеозидов, способные подавлять репликацию вирусов в гепатоцитах. Они так же, как и вышеизложенные аналоги нуклеозидов, конкурируют с естественными трифосфатами за включение в вирусную ДНК, кроме того, ингибируют ДНК-полимеразу и обратную транскриптазу, прекращают удлинение цепочки ДНК и вирусную репликацию.

Адефовир дипивоксил (Hespera) — аналог нуклеозида — аденозина монофосфата, установлена эффективность применения препарата в дозах 10 и 30 мг/сут у больных с HBeAg-позитивным и HBeAg-негативным хроническим гепатитом, в том числе при резистентности к ламивудину.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Энтекавир (Baraclude) — карбоксилированный аналог гуанозина, имеются сообщения об эффективности лечения этим препаратом HBeAg-негативных и позитивных хронических гепатитов В при резистентности к ламивудину. Стандартная доза препарата 0,5 мг/сут внутрь, при резистентности к ламивудину — 1 мг/сут.

Телбивудин (себиво) — новейший L-нуклеозидный аналог тимидина, предназначенный для лечения только хронического вирусного гепатита В. Применяется внутрь в дозе 600 мг 1 раз в день. По сравнению с другими нуклеотидными аналогами наименее токсичен, имеет наилучший профиль безопасности, по сравнению с ламивудином эффективнее подавляет репликацию вируса гепатита В. Переносимость препарата хорошая и лучшая по сравнению с ламивудином. Вместе с тем, описаны побочные эффекты: миопатия, периферическая нейропатия.

Тенофовир (Vireal) — нуклеозидный аналог, который вначале применялся для лечения ВИЧ-инфекции, а с 2008 г. стал применяться для лечения хронического вирусного гепатита В. Тенофовир является дизопроксилом фумаратом, по структуре похож на адефовир. Изучение in vitro показало сходную эффективность тенофовира и адефовира, но тенофовир менее нефротоксичен, чем адефовир, и применяется в дозе 300 мг 1 раз в день. Возможные побочные эффекты: синдром Фанкони, почечная недостаточность, остеомаляция, снижение плотности костной ткани.

Эмтрицитабин (Emtriva) — структурно близок к ламивудину, применяется для лечения ВИЧ-инфекции и хронического гепатита В при развитии резистентности к ламивудину, назначается по 200 мг 1 раз в день.

Клевудин — пиримидиновый нуклеозидный аналог, применяется в дозе 30 мг 1 раз в день, переносимость в целом хорошая, может быть эффективен при резистентности к ламивудину и адефовиру.

Тимозин — полипептид из 28 аминокислот, обладает иммуномодулирующим и прямым эффектом против вируса гепатита В, подавляет его репликацию, повышает количество Т-хелперов-1 (Th-1) и сокращает количество Т-хелперов-2 (Th-2) применяется подкожно по 1,6 мг 2 раза в неделю. Препарат хорошо переносится, данные о его эффективности противоречивы. Установлен замедленный терапевтический эффект при лечении ХГВ.

Индукторы интерферона

Группа индукторов интерферона представлена большим количеством препаратов (интерлейкины, циклоферон, неовир, амиксин, полудан, полигуацил, ридостин, ларифан и др.). Однако не все препараты достаточно изучены, и далеко не все получили распространение в лечении хронических вирусных гепатитов. Наиболее обсуждаемыми являются интерлейкины и циклоферон. В настоящее время известно большое количество интерлейкинов, но в лечении хронического вирусного гепатита применяют интерлейкин-2 и в последние годы — интерлейкин-12.

Интерлейкин-2 (пролейкин, ронколейкин) продуцируется Т-лимфоцитами-хелперами, активирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, продукцию интерферона-γ и других цитокинов, значительно повышает функцию цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Рекомбинантный интерлейкин-2 наиболее широко применяется в лечении сепсиса, злокачественных новообразований (рака почки, меланомы, колоректального рака). Имеются сообщения о лечении интерлейкином-2 хронического гепатита В (Gamaguchi, 1988; Kanai, 1988), при этом из крови исчезали маркеры вируса гепатита В, нормализовался уровень аминотрансфераз в крови. Тем не менее широкого распространения лечение хронического гепатита В интерлейкином-2 не получило. Есть публикации о возможности лечения вирусного гепатита С интерлейкином-2 (это заболевание называется среди показаний к лечению интерлейкином-2).

В литературе обсуждается возможность применения интерлейкина-12 в лечении хронических вирусных гепатитов. *Интерлейкин-12* вызывает пролиферацию Th1-хелперов, которые в свою очередь стимулируют цитотоксические Т-лимфоциты, что способствует уничтожению вируса. Кроме того, под влиянием интерлейкина-12 стимулируется продукция интерферона. С. Д. Подымова (2005) указывает, что рекомбинантный интерлейкин-12 используется при лечении хронического вирусного гепатита В в дозе 0,5 мкг/кг 2 раза в неделю в течение 12 недель, при этом стойкий положительный эффект наблюдается у 20—25 % больных. Вместе с тем В. Т. Ивашкин (2005) указывает, что в лечении хронического вирусного гепатита С интерлейкин-12 оказался неэффективным и даже токсичным.

Циклоферон — стимулирует образование α-, β- и γ-интерферонов лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, оказывает иммуномодулирующее действие. Выпускается в ампулах по 2 мл 12,5 % раствора для инъекций и в таблетках по 0,15 г. Циклоферон может применяться для лечения хронического вирусного гепатита В, С, D (обыч-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

но в составе комплексной противовирусной терапии, чаще на фоне лечения интерфероном). Как правило, циклоферон применяется внутримышечно в дозе 250–500 мг, базовая схема предусматривает применение препарата на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29 день лечения. Можно принимать препарат внутрь по 300–600 мг в указанные дни. Согласно данным В. Г. Радченко и соавт. (2005), циклоферон вводится внутримышечно по 2 мл на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 сутки, далее 1 раз в 5 дней в течение 3 мес. Курсовая доза 7,0. Целесообразно сочетать лечение интерфероном-α и циклофероном.

Индуктором интерферона является также *амиксин* в таблетках по 60 и 125 мг. Рекомендуется применение амиксина при хроническом вирусном гепатите В и С в составе комплексной противовирусной терапии, вначале назначают по 125–250 мг в сутки в течение 2 дней, затем по 125 мг через каждые 2 дня в течение 4–5 недель.

Неовир — вызывает быстрое образование в организме высоких титров эндогенных интерферонов (ранний альфа- и бета-интерферон), в результате чего формируется состояние резистентности к вирусам и индуцируются иммунные реакции, направленные на уничтожение вируса и пораженных клеток. Препарат также устраняет дисбаланс в субпопуляциях Т-лимфоцитов и активирует Т-лимфоциты-эффекторы и макрофаги. Неовир выпускается в ампулах, в которых содержится 2 мл 12,5 % раствора препарата, вводится внутримышечно.

При хроническом вирусном гепатите В рекомендуется назначать неовир 3 раза в неделю по 250 мг (2 мл) в течение 3–4 месяцев, при хроническом вирусном гепатите С — в той же дозе не менее 3 месяцев. Показателем клинического эффекта является снижение уровня маркеров вирусной репликации. Под влиянием лечения неовиром возможно достижение ремиссии сроком до года, после чего возможны повторные курсы лечения.

Противопоказаниями к лечению неовиром являются:

- гиперчувствительность к препарату;
- тяжелые нарушения функции почек;
- фульминантная форма острого гепатита;
- заболевания с выраженной аутоиммунной агрессией.

Неовир применяется также для лечения герпетической инфекции, урогенитального хламидиоза, мико- и уреаплазмозов, эпидемического паротита, опухолевых заболеваний (рак молочной железы, рак почки, меланома, хронический миелолейкоз, рак желудка).

Индукторы интерферона, как правило, применяются в лечении хронических вирусных гепатитов в тех случаях, когда интерфероны противопоказаны, так как им не присущи побочные эффекты интерферонов. В ряде случаев оправдано сочетанное лечение интерферонами и неовиром или другими индукторами интерферона, что может повысить эффективность лечения интерфероном.

Этиологическая (противовирусная) терапия хронического вирусного гепатита В

Хронический гепатит В — хроническое некровоспалительное заболевание печени, вызываемое персистирующей инфекцией вируса гепатита В.

В практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени «Хронический вирусный гепатит В» (A. Lok, B. McMachon, 2009) приводятся следующие *диагностические критерии* этого заболевания:

- определение в сыворотке крови HbsAg в течение срока больше 6 месяцев;
- определение в сыворотке крови больных ДНК вируса гепатита В в количестве > 20 000 МЕ/мл (> 10^5 копий/мл), меньшие значения (2 000–20 000 МЕ/мл или 10^4–10^5 копий/мл) часто отмечаются при HBeAg-негативном хроническом гепатите В;
- персистирующее или интермиттирующее повышение в крови уровней АЛТ/АСТ;
- обнаружение при биопсии печени хронического гепатита средней степени активности или выраженного некровоспаления.

Перед началом противовирусного лечения хронического гепатита В необходимо провести следующее начальное обследование больных (согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 2009 г.):

- история заболевания и физикальное исследование;
- семейный анамнез в отношении заболеваний печени и гепатоцеллюлярного рака печени;
- лабораторные исследования для оценки заболевания печени — развернутый общий анализ крови, включая количество тромбоцитов; исследование функциональной способности печени, в том числе протромбиновое время;
- тесты репликации вируса гепатита В (HBeAg/анти- HBe; ДНК вируса гепатита В);
- тесты для исключения сопутствующей инфекции (вирусов гепатита С и D) — антите-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ла к вирусу гепатита С и D (у пациентов из стран с высокой частотой обнаружения вируса гепатита D и у инъекционных наркоманов);

- скрининговое тестирование на гепатоцеллюлярный рак (обнаружение в крови α-фетопротеина, УЗИ печени у пациентов из групп риска);
- биопсия печени для определения стадии заболевания (у пациентов с критериями хронического гепатита В).

Рекомендации по выявлению гепатоцеллюлярной карциномы:

- Носителям HBV с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, например, мужчинам-азиатам старше 40 лет и женщинам-азиаткам старше 50 лет, пациентам с циррозом, пациентам, у которых имеется семейный анамнез гепатоцеллюлярной карциномы, африканцам старше 20 лет, а также любым носителям HBV старше 40 лет с постоянным или периодическим повышением АЛТ и/или высоким уровнем ДНК HBV > 2000 МЕ/мл, следует проводить УЗИ каждые 6–12 месяцев. (II-2)
- У носителей вируса гепатита В с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, живущих в регионах, где проведение УЗИ затруднено, следует подумать о периодическом определении уровня альфа-фетопротеина. (II-2)

В практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени «Хронический вирусный гепатит В» (2009 г.) приняты следующие категории доказательств.

I — доказательства, полученные на основании рандомизированных контролированных исследований;

II-1 — данные получены на основании контролируемых исследований без рандомизации;

II-2 — данные получены на основании результатов когортных исследований или исследований «случай-контроль»;

II-3 — краткосрочные исследования («до и после»), впечатляющие результаты неконтролируемых исследований;

III — мнение экспертов, описательные эпидемиологические исследования.

Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита В проводится в соответствии с практическими рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени «Хронический гепатит В» (2009) и рекомендациями Европейской Ассоциации по изучению печени «Диагностика и лечение гепатита С» (2009).

Для противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В наиболее часто используют:

- препараты рекомбинантного интерферона-α;
- пегилированные интерфероны-α;
- аналоги нуклеозида ламивудин.

Прежде чем приступить к этиологическому лечению хронического вирусного гепатита В, необходимо:

- четко определить, имеются ли показания к противовирусному лечению у данного больного;
- проанализировать прогностические факторы, определяющие хороший или недостаточный эффект на противовирусную терапию;
- знать основы дифференцированного лечения с учетом особенностей некоторых клинических форм хронического вирусного гепатита В.

Показания к противовирусной терапии при хроническом гепатите В

Основными показаниями к назначению противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите В являются (В. Т. Ивашкин, 2005; С. Д. Подымова, 2005):

- обнаружение в сыворотке крови маркеров фазы репликации вируса гепатита В;
- повышение уровня аланиновой аминотрансферазы в крови более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- признаки умеренного или значительно выраженного воспалительного процесса в печени по данным пункционной биопсии.

Как правило, в фазе репликации вируса у больного параллельно наблюдаются и высокие уровни аланиновой аминотрансферазы, и выраженная активность воспаления по данным биопсии печени.

Некоторые исследователи полагают, что выполнение биопсии печени не всегда является строго обязательным при определении показаний к противовирусной терапии, если диагноз хронического вирусного гепатита В сомнений не вызывает и если доказана фаза репликации вируса. Однако все же следует считать биопсию печени перед принятием решения о проведении противовирусной терапии целесообразной, тем более что гистологическое исследование биоптатов может показать наличие цирроза печени. Общепринята точка зрения, что больные с циррозом печени хуже реагируют на лечение интерфероном-α. Однако С. Д. Подымова (2005) указывает, что «применение интерферона целесообразно, не счи-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.4. Дополнительные показания к антивирусному лечению хронического гепатита В и С с учетом стадий фиброза по системе METAVIR

Выраженность фиброза	Стадия фиброза	Дополнительные показания к антивирусному лечению
Отсутствие фиброза	F0	Отсутствуют
Легкая степень	F1	Имеются
Средняя степень	F2	Имеются
Тяжелая степень	F3	При отсутствии противопоказаний антивирусное лечение необходимо
Септальный фиброз или цирроз печени	F4	При классе цирроза А по Чайлду-Пью – имеются. При вирусном циррозе В при классе цирроза В и отчасти С по Чайлду-Пью допустимо использование ламивудина и адефовира

тая наличия маркеров фазы репликации вирусной инфекции при высокой гистологической и биохимической активности и хорошей компенсации цирроза печени». А. В. Калинин, А. И. Хазанов (2007) указывают, что при определении показаний к противовирусному лечению хронического вирусного гепатита В и С целесообразно учитывать стадии фиброза печени по системе METAVIR (табл. 61.4).

Индексы Кноделя и фиброза могут играть решающую роль в установлении показаний к антивирусному лечению, особенно у больных с нормальной трансаминаземией и низкой виремией.

Обсуждая маркеры фазы репликации вируса гепатита В, необходимо выделить две основные формы хронического вирусного гепатита В: HBeAg-позитивную и HBeAg-отрицательную.

Маркеры фазы репликации вируса при HBeAg-положительной форме — в сыворотке крови обнаруживаются:

- HBeAg;
- антитела к HBcAg класса IgM;
- ДНК вируса гепатита В;
- ДНК-полимераза;
- антигены pre-S.

Наиболее чувствительными маркерами являются ДНК вируса гепатита В и ДНК-полимераза, которые определяются в крови методом полимеразной цепной реакции.

Маркеры фазы репликации вируса при HBeAg-отрицательной форме — в сыворотке крови определяются:

- антитела к HBeAg;
- антитела к HBcAg класса IgM;
- ДНК вируса гепатита В;
- ДНК-полимераза;
- Антигены pre-S.

О механизмах развития HBeAg-отрицательной формы хронического вирусного гепатита В см. подробно далее в разделе «Противовирусное лечение HBeAg-отрицательного гепатита В», здесь лишь отметим, что отсутствие HBeAg является следствием мутации вируса в pre-core-регионе, в результате чего HBeAg не секретируется.

В Рекомендациях Европейской Ассоциации по изучению печени 2009 г. показания для антивирусного лечения хронического гепатита В независимо от HBeAg-позитивности или HBeAg-негативности сформулированы следующим образом:

- Уровень ДНК вируса гепатита В выше 2000 МЕ/мл (т.е. приблизительно 10000 копий/мл) и/или уровень сывороточной АЛТ превышает верхнюю границу нормы для данной лаборатории;
- Умеренная или высокая активность иммуно-воспалительного процесса и/или фиброз по данным биопсии печени (по меньшей мере степень А2 по стандартизированной системе оценки или стадия F2 по системе METAVIR) или неинвазивных маркеров, валидных у HBV-инфицированных больных (A1). Показания для лечения должны учитывать возраст, состояние здоровья и доступность антивирусных препаратов в данном регионе.

Должны быть также рассмотрены следующие специальные группы:

- *Иммунотолерантные больные:* преимущественно в возрасте до 30 лет с постоянно нормальным уровнем АЛТ и высоким уровнем ДНК вируса гепатита В в крови (обычно выше 10^7 МЕ/л) без подозрений на дру-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.5. Прогностические факторы, определяющие хороший или плохой ответ на антивирусную терапию у больных хроническим вирусным гепатитом В

Прогностические факторы хорошего ответа	Прогностические факторы плохого ответа
• высокий уровень аланиновой аминотрансферазы в крови • низкая вирусная нагрузка (менее 10^6 копий вирусной ДНК в 1 мл крови) • гистологическая картина выраженного воспалительного процесса в печени • женский пол • недавняя инфицированность вирусом гепатита В (до 2 лет) • инфицирование в зрелом возрасте • гетеросексуальность • отсутствие признаков исхода в цирроз печени • отсутствие биохимического синдрома холестаза	• большая давность заболевания • гомосексуальность • наличие супер- и коинфекции вирусами гепатита D, C • одновременная инфицированность ВИЧ • принадлежность к восточным расам

гие заболевания печени и без семейного анамнеза гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза печени, не требующие срочной биопсии или лечения. Необходимо обязательное последующее наблюдение (B1).

- *Пациенты с легкой степенью хронического гепатита В:* с незначительным повышением АЛТ (меньше, чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы и слабо выраженными гистологическими признаками повреждения (меньше, чем A2/F2 по системе METAVIR) могут не нуждаться в лечении. Необходимо последующее наблюдение (B1).
- *Пациенты с компенсированным циррозом печени и определяющейся ДНК вируса гепатита В в крови* могут рассматриваться в плане лечения даже если уровень АЛТ нормальный и/или ДНК вируса гепатита В ниже 2000 МЕ/мл (т.е. приблизительно 10000 копий/мл) (B1).
- *Пациенты с декомпенсированным циррозом печени* нуждаются в неотложной противовирусной терапии. Быстрая и глубокая вирусная супрессия и эффективное предупреждение резистентности особенно нужны в этой группе. Достоверное клиническое улучшение может ассоциироваться с контролем вирусной репликации, но пациенты с далеко зашедшей болезнью печени могут не получить пользы; если лечение проводится на поздней стадии, необходимо обсуждать трансплантацию печени (A1).

Перед началом противовирусного лечения хронического гепатита В целесообразно проанализировать прогностические факторы, определяющие хороший или плохой ответ на антивирусную терапию (С. Д. Подымова, 2005; В. Т. Ивашкин, 2006; В. Г. Радченко и соавт., 2005) (табл. 61.5).

Предикторы ответа на лечение хронического вирусного гепатита (Рекомендации Европейской Ассоциации по изучению печени, 2009):

1. Предикторы ответа на лечение интерфероном-альфа:
 - *До начала лечения:* низкая вирусная нагрузка (ДНК вируса гепатита В < 10^7 МЕ/мл или 7 $\log_{10}$ МЕ/мл), высокий уровень сывороточной АЛТ (в 3 раза выше верхней границы нормы), высокая активность по данным биопсии печени (по крайней мере A2) (B2)
 - *Во время лечения:* уменьшение ДНК вируса гепатита В до величины менее 20000 МЕ/мл через 12 недель ассоциируется с сероконверсией HBe у 50% HBeAg-позитивных больных и устойчивым ответом у 50% HBeAg-негативных больных.
 - *Во время лечения:* снижение HBeAg через 24 недели может быть предиктором HBe сероконверсии.
 - Дальнейшие исследования необходимы для установления роли количественного определения HBsAg как предиктора устойчивого вирологического ответа и потенциального исчезновения HBsAg.
 - Генотипы A и B вируса гепатита В имеют четкую ассоциацию с более хорошим ответом на лечение интерфероном-альфа, чем генотипы C и D. Вместе с тем, генотипы вируса гепатита В имеют низкую индивидуальную предсказательную ценность и один только генотип не должен определять выбор лечения (B2).
2. Предикторы ответа на лечение нуклеозидными аналогами:
 - *До начала лечения:* низкий уровень вирусной нагрузки (ДНК вируса гепатита

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.6. Основные модифицируемые факторы, снижающие эффективность лечения хронического вирусного гепатита В

Факторы	Диагностика	Метод коррекции
Синдром перегрузки железом	Насыщение трансферрина железом > 55% Железо сыворотки крови > 200 мг/дл	Кровопускания
Ожирение	Индекс массы тела > 30 кг/м^2	Гипокалорийная диета
Стеатоз печени	Жировая дистрофия печени по данным УЗИ и биопсии печени	Диета, антиоксиданты (витамины Е, С)
Синдром холестаза	Повышение активности γ-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в крови	Урсодезоксихолевая кислота

Таблица 61.7. Критерии оценки эффективности и устойчивого ответа на противовирусную терапию при хроническом гепатите В

Категория ответа	Определение
Биохимический	Нормализация активности аланиновой аминотрансферазы
Вирусологический	Отсутствие виремии или снижение уровня ДНК HBV в крови менее 10^5/мл и клиренс HBeAg (для HBeAg-положительных больных)
Гистологический	Уменьшение индекса гистологической активности по крайней мере на 2 балла
Полный	Сочетание биохимического, гистологического и вирусологического ответов
Стойкий	Сохранение достигнутого ответа в течение срока не менее 6-12 месяцев
Излечение	Клиренс или сероконверсия HBsAg

В < 10^7 МЕ/мл или 7 $\log_{10}$ МЕ/мл), высокий уровень сывороточной АЛТ (в 3 раза выше верхней границы нормы), высокая активность по данным биопсии печени (по крайней мере А2).

- *Во время лечения ламивудином, адефовиром или телбивудином:* вирологический ответ через 24 или 48 недель (с помощью полимеразной цепной реакции ДНК вируса гепатита В не определяется) сочетается с низкой частотой развития резистентности (т.е. с высоковероятным сохранением вирологического ответа и сероконверсией) у HBeAg-позитивных пациентов (В1).
- Генотип вируса гепатита В не оказывает влияния на ответ на нуклеозидные аналоги.

В ходе противовирусного лечения необходимы также выявление и своевременная коррекция факторов, отрицательно влияющих на эффективность лечения. Эти факторы представлены в табл. 61.6 (Д. Т. Абдурахманов, 2004).

А. Противовирусная терапия HBeAg-позитивного хронического гепатита В с высокой активностью аминотрансфераз в крови

Лечение интерфероном-α

На основании многочисленных рандомизированных контролируемых исследований установлено, что оптимальными дозами интерферона-α являются следующие:

- 5-6 млн МЕ ежедневно подкожно или внутримышечно (чаще эта схема используется в Европе) или
- 10 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно или внутримышечно (эта схема чаще применяется в США).

Длительность курса лечения составляет 4–6 мес, реже 12 мес.

Оценка эффективности лечения проводится в соответствии с критериями, приведенными в табл. 61.7. (цит.: Д. Т. Абурахманов, 2004)

В практических рекомендациях Американской ассоциации врачей по изучению болезней пече-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.8. Определение ответов на противовирусную терапию хронического гепатита В

Категории ответов на противовирусную терапию	Характеристика ответов на противовирусную терапию
Биохимический ответ (БО)	Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови до нормальных значений
Вирологический ответ (ВО)	Снижение ДНК HBV в сыворотке крови до неопределяемого уровня (по данным ПЦР) и исчезновение HBeAg у пациентов, у которых исходно определялся HBeAg
- Первичное отсутствие эффекта (не относится к интерферонотерапии)	Снижение ДНК HBV (в МЕ/мл) в сыворотке крови < 2 log 10 МЕ/мл после лечения в течение, по меньшей мере, 24 недель
- Вирологический рецидив	Повышение ДНК HBV (в МЕ/мл) в сыворотке крови в 1 log 10 МЕ/мл после прекращения лечения, как минимум в двух определениях с интервалом не менее 4 недель
Гистологический ответ (ГО)	Снижение индекса гистологической активности как минимум на 2 пункта и отсутствие ухудшения класса фиброза по сравнению с данными биопсии до начала лечения
Полный ответ (ПО)	Удовлетворяет критериям биохимического и вирологического ответов плюс исчезновение HBsAg
Время оценки	
On-therapy	Во время проведения лечения
- сохраняющийся ответ	Сохраняется в течение всего курса лечения
- в конце лечения	В конце определенного курса лечения
Off-therapy	После прекращения лечения
- непрерывный ответ (SR-6)	Через 6 месяцев после окончания лечения
- непрерывный ответ (SR-12)	Через 12 месяцев после окончания лечения

ни «Хронический гепатит В» (Lok, McMahon, 2009) приведены следующие категории ответов на противовирусную терапию (табл. 61.8).

С. Д. Подымова (2005), В. Г. Радченко и соавт. (2005), В. Т. Ивашкин и соавт. (2006), ссылаясь на результаты многочисленных контролируемых исследований, указывают, что 20–40 % HBeAg-положительных больных дают полный и стойкий ответ на лечение интерфероном-α (исчезновение из крови ДНК вируса, ДНК-полимеразы, сероконверсия от HBeAg к анти-HBeAg, нормализация уровней аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз). При достижении стойкого ответа рецидивы развиваются редко (всего лишь в 5–8 % случаев), риск развития в последующем цирроза и рака печени существенно снижается.

В последние годы установлено, что частота стойкого ответа на лечение интерфероном-α при хроническом вирусном гепатите В зависит также от определенного генотипа вируса. В настоящее время идентифицированы 8 генотипов вируса гепатита В — A, B, C, D, E, F, G, H (Kao и соавт., 2002), при этом в Европе и США чаще встречаются генотипы A и D, в Азии — B и C, в Средиземноморских странах особенно часто встречается генотип D. Установлено, что при генотипе A частота стойкого ответа на лечение интерфероном-α составляет 33–37 %, при генотипе B — 39–41 %, при генотипе C — 15–17 %, при генотипе D — 6–11 %. Таким образом, лечение хронического вирусного гепатита В интерфероном наиболее эффективно у больных, инфицированных вирусом гепатита В, имеющим генотип A или B.

Практическому врачу очень важно помнить о том, что приблизительно у 20–30 % (а по некоторым данным у 40 % больных с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом) на фоне лечения интерфероном-α может наступить внезапное довольно значительное повышение в крови уровня аланиновой аминотрансферазы, что получило название цитолитического криза. Этот феномен цитолиза гепатоцитов обусловлен иммуноопосредованным разрушением инфицированных гепатоцитов под влиянием интерферона-α. Существует точка зрения, что цитолитический криз является предиктором хорошего ответа на лечение интерфероном. Однако у больных циррозом печени цитолитический криз может спровоцировать развитие печеночной недостаточности, которая может протекать тяжело.

Лечение пегилированным интерфероном-α

Об особенностях действия и преимуществах пегилированного интерферона-α по сравнению с

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

рекомбинантным интерфероном короткого действия сказано ранее в разделе «Особенности действия пегилированного интерферона». Эффективность применения пегилированного интерферона-альфа при хроническом HBeAg-положительном гепатите изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях.

Cooksley и соавт. (2003) сравнивали эффективность и безопасность 24-недельного курса лечения пегилированным интерфероном-α-2a больных с HBeAg-положительным хроническим гепатитом в различных дозах (90, 180 или 270 мкг/нед) с лечением обычным интерфероном-α-2a (4,5 млн МЕ три раза в неделю). Результаты лечения оценивали через 6 месяцев после его окончания. Авторы установили следующее:

- частота устойчивого ответа при лечении пегилированным интерфероном-α-2a была в 2 раза выше (24 %) по сравнению с контрольной группой (12 %);
- самая высокая частота устойчивого ответа (28 %) при лечении пегилированным интерфероном-α-2a отмечалась при использовании дозы 180 мкг/нед;
- пегилированный интерферон-α-2a оказался более эффективным по сравнению с интерфероном-α-2a обычного действия также при лечении HBeAg-позитивного хронического гепатита с низкой активностью АЛТ (< 2 норм) (частота устойчивого ответа составила соответственно 27 и 11 %), а также у больных с высокой вирусной нагрузкой (т. е. с высокой виремией) и генотипом C вируса гепатита B (частота устойчивого ответа составила при лечении пегилированным интерфероном 21 %, при лечении обычным интерфероном — 6 %).

Таким образом, Cooksley и соавт. (2003) убедительно показали более высокую эффективность пегилированного интерферона-α-2a по сравнению с обычным интерфероном α-2a при лечении HBeAg-позитивного хронического гепатита B.

Очень важным является исследование Lau и соавт. (2005), целью которого было сравнение эффективности и безопасности пегилированного интерферона α-2a (180 мкг/нед) и ламивудина (100 мг/сут) у больных HBeAg-позитивным гепатитом B, а также изучение комбинированной терапии двумя препаратами. Лечение продолжалось в течение 48 недель, после чего больных наблюдали еще в течение 24 недель. Получены следующие результаты:

- частота устойчивого ответа, включавшего в себя сероконверсию HBeAg и снижение вирусной нагрузки, была выше у больных, лечившихся пегилированным интерфероном-α (32 %), чем у больных, получавших монотерапию ламивудином (19 %);
- элиминация HBeAg констатирована у 34 % больных, лечившихся пегилированным интерфероном-α-2a, и всего лишь у 21 % больных, лечившихся ламивудином;
- комбинированная терапия пегилированным интерфероном-α-2a и ламивудином не привела к дальнейшему увеличению частоты устойчивого ответа;
- частота сероконверсии HBsAg у европеоидов (17 %) была значительно выше, чем у представителей монголоидной расы (2 %);
- самая высокая частота устойчивой сероконверсии HBeAg при монотерапии пегилированным интерфероном-α-2a наблюдалась у больных с высокой активностью аланиновой аминотрансферазы (41 %) и низким уровнем ДНК вируса гепатита в крови (53 %).

Таким образом, исследование Lau и соавт. (2005) установило высокую эффективность лечения пегилированным интерфероном-α-2a больных с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом B, более выраженный эффект пегилированного интерферона-α-2a по сравнению с ламивудином и отсутствие преимуществ комбинированной терапии пегилированным интерфероном-α-2a и ламивудином перед монотерапией пегилированным интерфероном-α-2a.

В исследовании Janssen и соавт. (2005) и Chan (2005) установлена также эффективность лечения HBeAg-позитивного хронического гепатита B пегилированным интерфероном-α-2β, в частности, сероконверсия HBeAg составила 29 %.

Таким образом, эффективность лечения хронического вирусного гепатита B пегилированными интерферонами можно считать доказанной. Как указывает В. Т. Ивашкин и соавт. (2006), лечение пегинтерфероном-α-2a проводят при хроническом гепатите B, сопровождающемся повышением активности аланиновой аминотрансферазы в крови, признаками репликации вируса и воспаления, без цирроза или с компенсированным циррозом печени. Рекомендуемая доза пегинтерферона-α-2a 180 мкг подкожно 1 раз в неделю, лечение длится 12 месяцев (48 недель). При монотерапии пегилированным интерфероном-α-2a частота стойкого вирусологического ответа (т. е. снижение концентрации вирусной ДНК < 10^5/мл) составляет 33 % у больных с HBeAg-положительным и 44 % у больных с HBeAg-отрицательным гепатитом (И. Т. Ивашкин и соавт., 2006).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.9. Частота наступления сероконверсии HBeAg при лечении ламивудином хронического гепатита В в зависимости от исходной активности аланиновой аминотрансферазы

Исходная АЛТ > 3 норм		**Исходная АЛТ < 3 норм**	
Длительность лечения	Сероконверсия HBeAg (%)	Длительность лечения	Сероконверсия HBeAg (%)
1 год	38%	1 год	22%
3 года	65%	3 года	49%

Противопоказаниями к назначению пегинтерферона-α-2а (Пегасис), согласно инструкции к препарату, являются:

- повышенная чувствительность к α-интерферонам, к полиэтиленгликолю;
- аутоиммунный гепатит;
- декомпенсированный цирроз печени;
- гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- детский возраст до 3 лет;
- беременность и лактация.

Возможно лечение пегилированным интерфероном-α-2b в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю подкожно в течение 48 недель. Противопоказания те же, что и у пегасиса.

Противовирусная терапия нуклеозидными аналогами HBeAg-положительного хронического вирусного гепатита В

Наиболее изученным и прошедшим длительные клинические испытания нуклеозидным аналогом, применяющимся для противовирусной терапии хронического гепатита В, является *ламивудин*, ингибирующий репликацию вируса гепатита В в гепатоцитах. Ламивудин представляет собой 2,3-дидезокси-3-тиацитидин, который, конкурируя с цитидином, встраивается в синтезируемую цепь ДНК и блокирует репликацию вируса.

Ламивудин можно считать альтернативой интерферону-α при противовирусном лечении хронического гепатита В, тем более что ламивудин практически не обладает побочными эффектами, присущими интерферону-α, является хорошо переносимым и достаточно эффективным препаратом.

Основными *показаниями* к назначению ламивудина при хроническом вирусном гепатите В и условиями, определяющими эффективность лечения, являются:

- фаза репликации вируса гепатита В;
- высокий исходный уровень аланиновой аминотрансферазы в крови (наилучший ответ на лечение ламивудином наблюдается при 5-кратном повышении аланиновой аминотрансферазы) (Perillo и соавт., 1999);
- высокая активность воспалительного процесса в печени по данным исследования биоптатов.

Ламивудин (зеффикс) назначается по 100 мг внутрь 1 раз в день в течение срока не менее 12 месяцев, при отсутствии эффекта через 1 год лечения допустим более продолжительный срок лечения. По данным Dienstag и соавт. (1999) и Lai и соавт. (1998), при 12-месячном курсе лечения ламивудином стойкий ответ (сероконверсия HBeAg, т. е. исчезновение его из крови и появление антител к нему, а также нормализация активности аминотрансфераз) наблюдается у 17–21 % больных, а при увеличении длительности лечения до 2 и 3 лет частота сероконверсии HBeAg возрастает до 27 и 35 % соответственно (Liaw и соавт., 2000). Как правило, для достижения стабильной ремиссии требуется длительная терапия (больше 12 месяцев). Установлена (Heathcote и соавт., 1998; Leung и соавт., 1999) четкая зависимость частоты наступления сероконверсии HBeAg при лечении ламивудином от исходной активности аланиновой аминотрансферазы (табл. 61.9).

Установлено также (Schitt и соавт., 1998), что ламивудин может быть эффективен у пациентов с отсутствием ответа на терапию интерфероном-α.

К сожалению, при длительной терапии ламивудином может наступить мутация вируса гепатита В в участке генома YMDD, кодирующем ДНК-полимеразу. В результате мутации эффективность ламивудина резко снижается вплоть до развития резистентности к нему. В настоящее время различают 2 типа мутаций в участке генома YMDD вируса: замена метионина на валин или изолейцин в позиции 204 (M204V/I) и лейцина на метионин в позиции 180 (L180M), причем M204V/I мутация вызывает лишь частичную резистентность к ламивудину, и только в сочетании с L180M мутацией развивается полная устойчивая резистентность к ламивудину. Установлено, что устойчивость к лечению ламивуди-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ном развивается через 7–8 месяцев от начала лечения и в последующем с увеличением длительности применения препарата частота YMDD-мутаций и, следовательно, резистентности к ламивудину нарастает: через 1 год лечения наблюдается у 14 % больных, через 2 года — у 38 %, через 3 года — у 49 %, через 4 года — у 66 %, а по некоторым данным даже у 100 % больных. Повторное применение ламивудина вызывает более быстрое развитие резистентности к нему.

Распознать YMDD-мутацию, т. е. резистентность к ламивудину можно на основании повторного появления или увеличения виремии (т. е. количества копий ДНК вируса в 1 мл крови) не менее чем в 10 раз по сравнению с наименьшим уровнем виремии, достигнутым в ходе лечения. Параллельно росту виремии отмечается также значительное увеличение активности аланиновой аминотрансферазы, причем иногда наступает даже значительная декомпенсация функции печени.

Установлены некоторые *факторы риска* развития YMDD-мутаций и, следовательно, резистентности к ламивудину (Perillo и соавт., 2002; Zollner и соавт., 2002):

- мужской пол;
- повышенный индекс массы тела;
- исходно высокий уровень аланиновой аминотрансферазы в крови;
- сохранение виремии на уровне > 1000 копий ДНК в 1 мл крови на 6 месяце лечения.

При развитии резистентности к ламивудину возможны две тактики лечения. Одна тактика заключается в продолжении лечения ламивудином, вторая — в его отмене.

При продолжении лечения предупреждается неизбежный возврат исходного штамма вируса гепатита В и, следовательно, выраженного обострения гепатита. С другой стороны, при продолжении лечения ламивудином создаются условия для селекции YMDD-мутантных штаммов вируса гепатита В и обострения гепатита. Большинство специалистов считают, что продолжение лечения ламивудином при развитии резистентности к нему возможно лишь у больных с незначительным повышением виремии и активности аланиновой аминотрансферазы.

Заключая раздел о лечении ламивудином хронического вирусного гепатита, можно сделать следующие *рекомендации*:

- ламивудин, наряду с интерфероном-α, можно считать препаратом первого ряда;
- ламивудин может считаться препаратом выбора у следующих категорий больных: декомпенсированный цирроз печени, наличие выраженных аутоиммунных внепеченочных проявлений, профилактика и лечение реактивации вируса на фоне иммуносупрессивной терапии; отсутствие положительного ответа на лечение интерфероном-α;
- при HBeAg-позитивном хроническом гепатите В лечение ламивудином проводят до наступления сероконверсии HBeAg и затем еще в течение 6 месяцев для профилактики рецидива (т. е. в целом не менее 1 года); при отсутствии сероконверсии HBeAg и низких уровнях ДНК вируса гепатита В в крови и нормальном содержании аланиновой аминотрансферазы в крови лечение продолжается неопределенно долго до появления признаков мутации YMDD вируса гепатита В (Lok и соавт., 2004);
- при HBeAg-негативном варианте хронического гепатита В лечение ламивудином проводится не менее 12 месяцев и при достижении клиренса вируса гепатита В из крови (исчезновение ДНК вируса) и нормального уровня аланиновой аминотрансферазы лечение продолжается неопределенно долго до появления мутантного штамма YMDD вируса гепатита В (Conjeevaram, Lok, 2003);
- в ходе лечения ламивудином, особенно через 9 месяцев после начала лечения и в течение 1 года после отмены целесообразно проводить каждые 2–3 месяца определение уровня виремии для оценки ответа на проводимое лечение и раннего выявления YMDD-мутантного штамма и реактивации вируса; установлена высокая диагностическая значимость сывороточного уровня HBV-ДНК на 24-й неделе для оценки ответа на проводимое лечение (Keeffe и соавт., 2007);
- лечение ламивудином можно завершить у пациентов, прошедших 12-месячный курс лечения и имеющих стойкую сероконверсию HBeAg (отсутствие HBeAg и ДНК вируса гепатита В в крови, наличие антител к HBeAg).

Необходимо отметить хорошую переносимость ламивудина, редкое развитие побочных эффектов.

Адефовир — нуклеотидный аналог аденина, является пролекарством, в процессе метаболизма превращается в организме в активную форму адефовир дифосфат, который конкурирует с аденином в процессе синтеза вирусной цепи ДНК, блокирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и его репликацию в гепатоцитах. В настоящее время он достаточно широко применяется в лечении ВИЧ-инфекции и хронического гепатита В. В США применяется с 2002 г. под названием *гепсера*.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Особенностью адефовира является очень редкое по сравнению с ламивудином развитие устойчивости к препарату — всего лишь 6 % при 3-летнем лечении (Hadziyannis и соавт., 2004). Развитие резистентности обусловлено появлением мутаций вируса гепатита В — мутация N236T (замена аспарагина [N] на треонин [T] в позиции 236 D-участка ДНК-полимеразы или A181V (замена аденина [А] на валин [В] в позиции 181 В-участка ДНК-полимеразы. В то же время штаммы вируса гепатита, резистентные к адефовиру, оказываются чувствительными к ламивудину.

Учитывая вышеизложенное, адефовир принято применять в первую очередь для лечения тех больных хроническим вирусным гепатитом В, у которых наступила резистентность к ламивудину в связи с появлением YMDD-мутантных штаммов. Кроме того, адефовир может также применяться как противовирусный препарат при циррозе печени, причем даже при декомпенсированном, так как реактивация вируса при декомпенсации цирроза печени может представлять значительную опасность.

Адефовир рекомендуется принимать внутрь в дозе 10 мг в сутки не менее 12 месяцев подряд. Частота сероконверсии у больных HBeAg-позитивным хроническим гепатитом в течение 1 года составляет 12 %, а при продолжении лечения до 1,5 лет — 23 % (Marcellin и соавт., 2003). Сероконверсия HBeAg сопровождается нормализацией активности аланиновой аминотрансферазы в крови, исчезновением виремии.

При развитии резистентности к адефовиру следует назначить ламивудин. Это обусловлено тем, что не существует перекрестной устойчивости между ламивудином и адефовиром, ламивудин эффективен при резистентности к адефовиру, а адефовир эффективен при развитии резистентности к ламивудину.

Пока не решен вопрос о целесообразности комбинированного лечения ламивудином и адефовиром, хотя существует мнение о возможной высокой эффективности этой комбинации.

В настоящее время проводится изучение новых нуклеотидных аналогов.

Энтекавир — аналог гуанозина, в процессе метаболизма превращается в активную форму — энтекавир фосфат, который блокирует рост ДНК вируса и действие ДНК-полимеразы, что подавляет репликацию вируса. Установлено, что в ходе лечения энтекавиром в течение года к нему не развивается резистентность вируса гепатита В. Кроме того, препарат эффективен в отношении ламивудин-резистентных штаммов YMDD вируса гепатита В. Энтекавир назначается внутрь по 0,5 мг в сутки, а при резистентности к ламивудину — по 1 мг в сутки. У HBeAg-позитивных больных препарат применяется до наступления стойкой сероконверсии по HBeAg и исчезновения HBV-ДНК или до появления антител к HBsAg.

Эмтрицитабин — нуклеозидный аналог цитозина, подавляет репликацию вируса, по действию превосходит ламивудин, оптимальная доза 200 мг в сутки. Однако при лечении эмтрицитабином также развивается резистентность к нему, обусловленная появлением мутантных штаммов вируса гепатита В, однако это бывает значительно реже по сравнению с ламивудином.

Телбивудин — нуклеозидный аналог, представитель нового класса α-L-изомеров естественных нуклеозидов — α-L-тимидин. Применяется в дозе 600 мг в сутки. Частота клиренса ДНК вируса гепатита В и HBeAg при лечении телбивудином в течение 1 года составляет 61 и 33 % соответственно (что выше, чем при лечении ламивудином). YMDD-мутантные штаммы вируса гепатита В появляются лишь у 4,4 % больных.

Тенофовир — эффективность сходна с денофовиром, но тенофовир менее нефротоксичен, применяется по 300 мг 1 раз в день

Клевудин — аналог пиримидина, подавляет репликацию вируса гепатита В, суточная доза составляет 30 мг. После прекращения приема клевудина его ингибирующее влияние на репликацию вируса гепатита В сохраняется дольше по сравнению с другими нуклеозидными аналогами. Клиническое исследование препарата не завершено. Предполагается, что он будет превосходить по антивирусному эффекту остальные нуклеозидные аналоги.

В практическом руководстве Американской ассоциации по изучению болезней печени «Хронический вирусный гепатит В» (2009) указывается на необходимость коррекции дозы аналогов нуклеотидов (нуклеозидов) в зависимости от клиренса креатинина (табл. 61.10).

В руководстве Американской ассоциации по изучению болезней печени «Хронический вирусный гепатит В» (Loc, McMahon, 2009) приводится определение терминов, касающихся устойчивости вирусов к лечению аналогами нуклеозидов (табл. 61.11).

В сентябре 2006 г. в Лондоне состоялся международный семинар с участием крупнейших гепатологов мира, посвященный лечению больных хроническим гепатитом В пероральными противовирусными средствами. Keffee и соавт. опубликовали обзорную статью, посвященную итогам этого семинара (Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007, 5 : 890–897), в которой с учетом исследований, выполненных с позиций

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.10. Коррекция дозы аналогов нуклеозидов (нуклеотидов) у взрослых пациентов в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемые дозы	
a. Ламивудин		
≥ 50	100 мг в день	
30-49	Первая доза 100 мг, затем 50 мг в день	
15-29	Первая доза 35 мг, затем 25 мг в день	
5-14	Первая доза 35 мг, затем 15 мг в день	
< 5	Первая доза 35 мг, затем 10 мг в день	
b. Адефовир		
≥ 50	10 мг в день	
20-49	10 мг через день	
10-19	10 мг каждый 3-й день	
Пациенты на гемодиализе	10 мг 1 раз в неделю после проведения диализа	
c. Энтекавир	Пациенты, не получавшие аналоги нуклеозидов	Устойчивость/рефрактерность к ламивудину
≥ 50	0.5 мг в день	1 мг в день
30-39	0,25 мг в день	0.5 мг в день
10-29	0,15 мг в день	0.3 мг в день
< 10 или пациенты на гемодиализе* или проведение непрерывного амбулаторного перитонеального диализа	0.05 мг в день	0.1 мг в день
d. Телбивудин		
≥ 50	600 мг в сутки	
30-49	600 мг каждые 48 часов	
< 30 (без необходимости в гемодиализе)	600 мг каждые 72 часа	
Пациенты на гемодиализе	600 мг каждые 96 часов после диализа	
е. Тенофовир		
≥ 50	300 мг в сутки	
30–49	300 мг в сутки	
10–29	300 мг каждые 72–96 часов	
< 10 на гемодиализе	300 мг 1 раз в неделю или после общей длительности гемодиализа 12 ч	
< 10 без гемодиализа	не рекомендуется	

* Принимают после диализа.

Таблица 61.11. Определение терминов, касающихся устойчивости вирусов к лечению аналогами нуклеозидов

Вирологический прорыв	Повышение ДНК HBV в сыворотке крови более чем в 10 раз по отношению к самому нижнему уровню после достижения вирологического ответа на фоне продолжающегося лечения
Вирусный рикошет	Повышение ДНК HBV в сыворотке крови > 20 000 МЕ/мл или выше уровня, имевшегося до начала лечения, после достижения вирологического ответа на фоне продолжающегося лечения
Биохимический прорыв	Повышение уровня АЛТ выше верхней границы нормы после достигнутой нормализации этого показателя на фоне продолжающегося лечения
Генотипическая устойчивость	Выявление мутаций, которые, как показали исследования in vitro, определяют устойчивость к назначенным аналогам нуклеозидов
Фенотипическая устойчивость	Подтверждение in vitro, что выявленная мутация снижает восприимчивость к назначенным аналогам нуклеозидов (по данным повышения ингибирующей концентрации)

доказательной медицины, представлен следующий алгоритм лечения хронического гепатита В пероральными препаратами в зависимости от варианта вирусологического ответа (рис. 61.1).

Участники семинара пришли к выводу, что наиболее точным маркером эффективности лечения и риска резистентности служит остаточный уровень ДНК-HBV в сыворотке и приняли реше-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

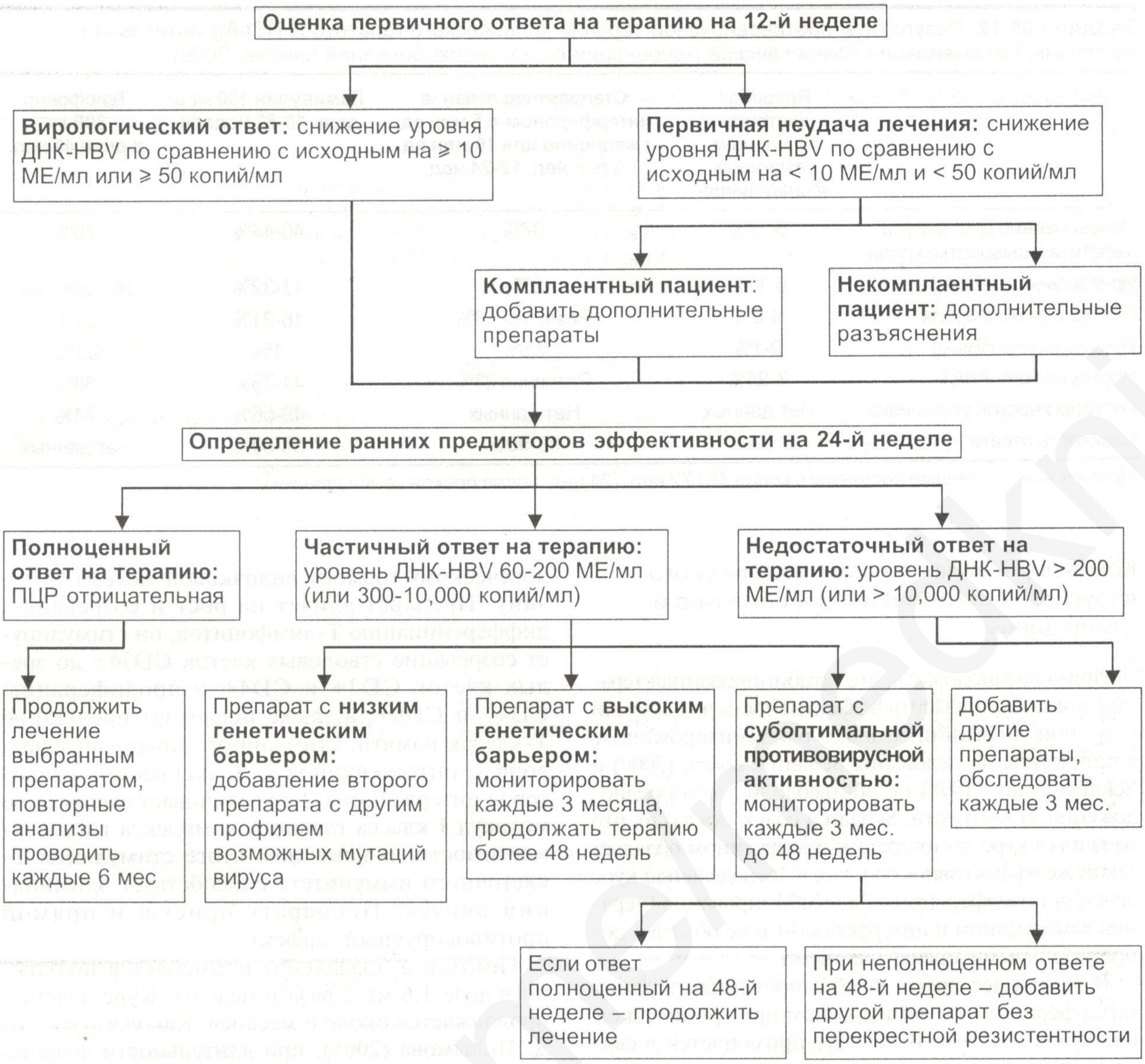


Рис. 61.1. Тактика лечения хронического гепатита В пероральными препаратами в зависимости от вариантов вирусологического ответа (Keffee et.al., 2007).

ние оценивать первичный ответ на лечение на 12-й неделе, а затем на 24-й неделе и далее, в зависимости от результатов исследования крови на уровень ДНК-HBV (положительный, частичный или недостаточный ответ на противовирусную терапию), избирать соответствующую тактику лечения. Этот алгоритм мониторирования HBV-инфицированных лиц в процессе лечения нуклеозидами (нуклеотидами) образно назван «дорожной картой» и представлен на рис. 67.1.

Ответ на терапию на 24-й неделе классифицируется следующим образом.

Полный (полноценный) вирологический ответ — уровень ДНК-HBV менее 600 МЕ/мл (300 копий/мл), т. е. ниже уровня, определяемого методом стандартной ПЦР.

Частичный вирологический ответ — уровень ДНК-HBV в сыворотке крови ниже 2,000 МЕ/мл (10,000 копий/мл), т. е. колеблется в пределах от 600 до 2,000 МЕ/мл (от 300 до 10,000 копий/мл).

Неадекватный (недостаточный) вирологический ответ — уровень ДНК-HBV в сыворотке крови превышает 2,000 МЕ/мл (10,000 копий/мл).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.12. Результаты противовирусной терапии хронического гепатита В HBeAg-позитивного (источник: Рекомендации Американской Ассоциации по изучению болезней печени, 2009)

	Плацебо / контроль по данным различных исследований	Стандартное лечение интерфероном-α 5 млн ед. ежедневно или 10 млн ед. 3 р. в нед. 12-24 нед.	Ламивудин 100 мг в день 48-52 недели	Тенофовир 300 мг в день 48 нед.
Исчезновение ДНК вируса гепатита в сыворотке крови	0-17%	37%	40-44%	76%
Исчезновение HBeAg	6-12%	33%	17-32%	Нет данных
HBeAg-сероконверсия	4-6%	Различие 18%	16-21%	21%
Исчезновение HBsAg	0-1%	7,8%	1%	3,2%
Нормализация АлАТ	7-24%	Различие 23%	41-75%	68%
Гистологическое улучшение	Нет данных	Нет данных	49-56%	74%
Стойкость ответа	—	80-90%	50-80%	Нет данных

Примечание: * - данные получены в конце 48 / 72 нед. (24 нед. после прекращения лечения)

Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита В интерфероном-α и ламивудином

Логично предположить, что комбинированная терапия могла бы повысить эффективность эрадикации вирусной инфекции. Однако рандомизированные клинические исследования Schalm и соавт. (2000) и Schiff и соавт. (1998) не подтвердили этого предположения. В частности, Schalm и соавт. показали, что годичный курс монотерапии ламивудином обладает такой же эффективностью, как и 16-недельный курс лечения интерфероном-α, а комбинированная терапия ламивудином и интерфероном-α не обладает дополнительными преимуществами.

В настоящее время комбинированная терапия интерфероном-α и ламивудином при хроническом вирусном гепатите В пока не применяется в связи с отсутствием достаточного количества достоверных данных в пользу этой комбинации. Сейчас проводится в различных странах изучение эффективности комбинированного применения пегилированного интерферона-α и ламивудина при хроническом гепатите В HBeAg-положительном и HBeAg-отрицательном. В исследованиях Lau и соавт. (2005) и Marcellin (2004) преимущество комбинированного лечения пегилированным интерфероном-α и ламивудином над монотерапией пегилированным интерфероном-α не установлено.

Другие направления противовирусной терапии при хроническом гепатите В

Тимозин α_1 (задаксин) — очищенный стерильный лиофилизат, по свойствам аналогичен человеческому гормону вилочковой железы тимозину. Препарат влияет на рост и созревание, дифференциацию Т-лимфоцитов, он стимулирует созревание стволовых клеток CD34+ до зрелых клеток CD3+ и CD4+ и пролиферацию CD4+ и CD8+, а также повышает продукцию Т-клеток памяти, стимулирует синтез интерферона-γ, интерлейкинов 2, 3, экспрессию рецепторов интерлейкина-2 и увеличивает экспрессию молекул I класса главного комплекса гистосовместимости. В конечном итоге стимуляция Т-клеточного иммунитета способствует элиминации вируса. Препарату присущ и прямой противовирусный эффект.

Тимозин α_1 (задаксин) применяется подкожно в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю. Курс лечения продолжается около 6 месяцев. Как указывает С. Д. Подымова (2005), при длительности лечения 6 месяцев препарат эффективен у 40 % больных. Препарат не токсичен, хорошо переносится пациентами.

Тимозин α_1 может комбинироваться с интерфероном-α или ламивудином, что повышает противовирусную активность этих препаратов. По данным Chan и соавт. (1999), лечение задаксином подкожно 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев и прием ламивудина 100–150 мг внутрь в течение 12 месяцев привело к элиминации вируса у всех больных, и этот стойкий ответ через 6 месяцев сохранялся у 70 % больных.

В 2008 году Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени включила тимозин альфа-1 в рекомендации по применению иммуномодулирующей терапии при хроническом ге-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Адефовир 10 мг в день 48 недель	Энтекавир 0,5 мг в день 48 нед.	Телбивудин 600 мг в день 52 нед.	Пег.интерферон-α 180 мкг в неделю 48 нед.	Пег. интерферон-α + ламивудин (180 мкг в нед. + 100 мг в день 48 нед.)
21%	67%	60%	25%	69%
24%	22%	26%	30% / 34% *	27% / 28% *
12%	21%	22%	27% / 32% *	24% / 27% *
0	2%	0%	3%	3%
48%	68%	77%	39%	46%
53%	72%	65%	38%	41%
~90%	69%	~80%	Нет данных	Нет данных

патите В наряду со стандартным и пегилированным интерфероном-α:

1. *HBeAg-позитивный хронический гепатит В*

Полный курс лечения стандартным интерфероном-α, пегилированным интерфероном α или тимозином альфа-1 рекомендован пациентам с сывороточным уровнем HBV ДНК > 20000 МЕ/мл и АлАТ > 2-10 значений верхней границы нормы.

Дозы и длительность применения:

- Интерферон-α в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4-6 мес.
- Пег-интерферон-α-2а 180 мкг еженедельно или пег-интерферон-α-2b 1,5 мкг на 1 кг массы тела еженедельно в течение 6-12 мес.
- Тимозин альфа-1 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес.

2. *HBeAg-негативный хронический гепатит В*

Полный курс лечения стандартным интерфероном-α, пегилированным интерфероном α или тимозином альфа-1 рекомендован пациентам с сывороточным уровнем HBV ДНК > 20000 МЕ/мл и АлАТ > 2-10 значений верхней границы нормы или HBV ДНК > 2000 МЕ/мл при наличии выраженных гистологических изменений в печени.

Дозы и длительность применения:

- Интерферон-α в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес.
- Пег-интерферон-α-2а 180 мкг еженедельно или пег-интерферон-α-2b 1,5 мкг на 1 кг массы тела еженедельно в течение 12 мес.
- Тимозин альфа-1 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6-12 мес.

В практическом руководстве Американской ассоциации по изучению болезней печени «Хронический вирусный гепатит В» (Loc, McMahon, 2009) приводятся следующие результаты противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом В HBeAg-позитивным табл. 61.12.

Б. Противовирусная терапия HBeAg-позитивного хронического гепатита В с нормальным уровнем аланиновой аминотрансферазы в крови

Установлено, что нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы или незначительное повышение ее активности в крови (выше нормы менее чем в 2 раза) ассоциируется обычно с отсутствием положительного ответа на лечение интерфероном-α или небольшой его частотой — всего лишь у 10 % больных. Нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы в крови при HBeAg-положительном хроническом вирусном гепатите В наблюдается обычно у детей и взрослых людей молодого возраста. Как правило, при нормальном уровне аланиновой аминотрансферазы в крови в пунктатах печени отсутствуют признаки воспалительного процесса или они выражены незначительно.

Эффективность лечения таких больных обычным интерфероном оказывается низкой, а лечение пегилированным интерфероном более успешно. Так, Cooksley и соавт. (2003) показали, что при лечении хронического HBeAg-позитивного гепатита В с активностью аланиновой ами-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

нотрансферазы < 2 норм обычным интерфероном частота устойчивого положительного ответа составляет 11 %, а при лечении пегилированным интерфероном-α — 27 %.

Установлено, что у лиц с субнормальным уровнем аланиновой аминотрансферазы в крови или колеблющимся в пределах 1,5–2 норм можно повысить эффективность противовирусной терапии предварительным применением преднизолона в течение 6–8 недель в дозе 30–40 мг в сутки. Проведенное после этого лечение интерфероном-α или ламивудином оказывается значительно более успешным. Это объясняется тем, что глюкокортикоиды (преднизолон) усиливают репликацию вируса гепатита B в гепатоцитах, а после отмены глюкокортикостероидов наступает «иммунный рикошет», падает концентрация в крови ДНК вируса гепатита B. Назначение на этом фоне интерферона-α или ламивудина (полный курс лечения) сопровождается более высокой противовирусной эффективностью препаратов. Однако необходимо соблюдать большую осторожность при назначении преднизолона, так как усиление репликации вируса может привести к значительному обострению хронического гепатита B. Американская ассоциация гепатологов (2002) не рекомендует применение преднизолона при хроническом гепатите B в качестве стартовой терапии.

В настоящее время общепринятой является точка зрения (она отражена в руководстве Американской ассоциации по изучению заболеваний печени «Хронический гепатит B», 2009), согласно которой *больным HBeAg-позитивным хроническим гепатитом B с нормальным уровнем активности аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови или минимальным повышением (менее, чем в 2 раза выше нормальных значений) противовирусное лечение не проводится, за исключением тех случаев, когда при биопсии печени обнаруживается высокая активность воспалительного и некротического процессов в печени. Больные подлежат обязательному диспансерному наблюдению.*

В. Противовирусная терапия HBeAg-негативного хронического гепатита B

HBeAg-негативный хронический гепатит — это разновидность хронического гепатита B, обусловленного инфицированием мутантным вирусом гепатита B, не способным продуцировать HBeAg. В настоящее время известны два основных варианта мутаций генома вирусного гепатита B, приводящих к развитию HBeAg-негативного варианта хронического гепатита.

Наиболее распространенная мутация — это замена гуанина (Г) на аденин (А) в 1896 нуклеотиде (Г1896 А) области pre-core, что в итоге приводит к прекращению трансляции области pre-core и нарушению синтеза HBeAg. Вторая мутация развивается в основном регионе core promoter и заключается в замене тимина (Т) на аденин (А) в 1762 нуклеотиде (А1762Т) и аденина (А) на гуанин (Г) в 1764 нуклеотиде (Г1764 А). Эта двойная мутация также приводит к нарушению синтеза HBeAg. Как при первом, так и при втором типах мутаций вируса гепатита B его репликация и продукция HBcore Ag продолжаются. Среди всех больных хроническим гепатитом от 7 до 30 % инфицированы вирусом гепатита B, у которого нарушен синтез HBeAg (Hadziyannis и соавт., 1995). HBeAg-негативный хронический гепатит особенно распространен в странах Азии и Средиземноморского региона.

В настоящее время считается общепринятым, что HBeAg-негативный хронический гепатит не является самостоятельным заболеванием, вызванным изначально мутировавшим вирусом, не способным синтезировать HBeAg. По мнению Hadziyannis и соавт. (1995), HBeAg-негативный хронический гепатит представляет собой позднюю фазу естественно протекающей хронической HBV-инфекции, наступившую после сероконверсии HBeAg в HBeAb. Установлено, что мутантный штамм вируса с мутацией в pre-core-регионе присутствует в небольшом количестве уже в HBeAg-позитивной фазе, но на этом этапе отчетливо доминирует «дикий» штамм вируса гепатита B. Однако в последующем постепенно мутировавший штамм вируса гепатита B подвергается своеобразному естественному отбору, в процессе сероконверсии HBeAg в HBeAb начинает доминировать над «диким» штаммом вируса (Hamasaki и соавт., 1994), и продукция HBeAg нарушается.

Перед тем как приступить к противовирусной терапии HBeAg-негативного хронического гепатита следует провести его точную диагностику.

Papatheodoridis и Hadziyannis в 2001 г. предложили следующие диагностические критерии HBeAg-негативного хронического гепатита:

- обнаружение HBsAg в сыворотке крови в течение 6 месяцев (подтверждение хронического характера HBV-инфекции);
- отсутствие HBeAb в сыворотке крови (обычно при наличии HBsAb) в течение 6–12 месяцев (такой временной интервал необходим для исключения больных, инфицированных «дикими»штаммов вируса гепатита B и находящихся в фазе сероконверсии HBeAg в HBeAb);

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- повышенный уровень аланиновой аминотрансферазы в крови (выше верхней границы нормы > чем в 1,5 раза как минимум в двух анализах, выполненных с интервалом в 1 месяц) или аспарагиновой аминотрансферазы (превышающей верхнюю границу нормы более чем в 1,2 раза) — уровень этих ферментов отражает синдром цитолиза гепатоцитов, т. е. синдром поражения гепатоцитов;
- обнаружение в крови методом полимеразной цепной реакции ДНК вируса гепатита В в количестве не менее 10^5 копий в 1 мл (доказательство активной репликации вируса гепатита В и его роли в поражении гепатоцитов);
- исключение других причин поражения печени (суперинфицирование вирусом гепатита D, С; злоупотребление алкоголем, употребление гепатотоксичных веществ, в том числе лекарств; аутоиммунный гепатит; метаболические поражения печени; гепатоцеллюлярная карцинома; стеатогепатит).

К перечисленным диагностическим критериям целесообразно добавить также результаты гистологического исследования биоптата печени: значительные воспалительные изменения, умеренный или выраженный фиброз и нередко явления трансформации в цирроз печени.

Чрезвычайно важно отличить HBeAg-негативный хронический гепатит и отсутствие HBeAg при неактивном носительстве вируса гепатита В.

В практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени «Хронический гепатит В» (2009) приводятся следующие *диагностические критерии неактивного носительства вируса гепатита В:*

- наличие в сыворотке крови HBsAg > 6 месяцев;
- отсутствие в сыворотке крови HBeAg и наличие антител HBeAb;
- наличие в крови ДНК вируса гепатита В в концентрации < 2,000 МЕ/мл;
- нормальный уровень активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз в крови;
- отсутствие гистологических признаков значимого гепатита в пунктатах печени.

HBeAg-негативный хронический гепатит имеет определенные *клинические особенности*:

- длительное бессимптомное течение (более чем в 90 % случаев диагностируется при случайном исследовании крови);
- возраст больных в среднем около 40 лет (старше, чем средний возраст больных HBeAg-позитивным хроническим гепатитом);
- чаще болеют мужчины;
- чередование частых обострений, выраженной виремии и высокой активности аминотрансфераз в крови и ремиссий;
- гистологическая картина биоптатов печени чаще свидетельствует о выраженном воспалительном и некротическом процессе;
- более тяжелое течение заболевания в целом и более частое развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с больными HBeAg-позитивным хроническим гепатитом. По данным Bonino и соавт. (1986), цирроз печени развивается у 1/3 больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом в течение 6 лет.

Brunetto и соавт. (2002) выделяют *три основных варианта течения HBeAg-негативного хронического гепатита* на основании изучения динамики аминотрансфераз в сыворотке крови:

- повторные обострения гепатита, сменяющиеся самопроизвольной ремиссией и нормализацией активности аланиновой аминотрансферазы;
- повторные вспышки активности аланиновой аминотрансферазы на фоне постоянно выраженной активности хронического гепатита;
- стойкая активность гепатита с постоянно повышенным уровнем аланиновой аминотрансферазы без тенденции к спонтанным ремиссиям.

Почти у 2/3 больных с HBeAg-негативным вариантом хронического гепатита наблюдается 2-й вариант клинического течения — повторные вспышки активности гепатита и 1-й вариант — повторные обострения гепатита с последующей ремиссией.

Основной целью противовирусного лечения HBeAg-негативного хронического гепатита является подавление репликации вируса гепатита В, что, конечно, будет способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

Лечение препаратами интерферона-α

В настоящее время на основании рандомизированных исследований установлено, что длительное лечение HBeAg-негативного хронического гепатита (12–24 месяца) интерфероном-α увеличивает частоту стойкого положительного ответа. Так, например, Manesis и Hadziyannis (2001) лечили 216 больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом интерфероном-α и получили стойкий положительный ответ у 11,5 % после 6 месяцев лечения и у 22% — после 12 месяцев лечения. Через 2–4 года наблюдения после отмены интерферона-α частота стойкого ответа составляет 10–15 % после 4–6 месяцев лечения,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

22% — после 12 месяцев лечения и 30% — после 24 месяцев лечения (М. М. Ибрагимова, П. Е. Крель, Д. Т. Абдурахманов, 2004). При достижении стойкого биохимического и вирусологического ответа после лечения интерфероном-α улучшается долгосрочный прогноз, уменьшается летальность, а также частота прогрессирования и трансформации хронического HBeAg-негативного гепатита в цирроз печени.

Согласно практическим рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени «Хронический гепатит» (Lok, McMahon, 2009), противовирусное лечение HBeAg-негативного хронического гепатита интерфероном-α проводится следующим образом: 5 млн МЕ подкожно ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев.

При такой методике лечения частота стойкого положительного ответа составляет в среднем около 22–24 %. Указанная длительность лечения 12 месяцев не является абсолютной, многие исследователи рекомендуют продлить лечение до 24 месяцев, что увеличивает частоту стойкого ответа и уменьшает частоту рецидивов.

В настоящее время в лечении HBeAg-негативного хронического гепатита предпочтение отдается пегилированному интерферону-α. Преимущества пегинтерферона по сравнению с обычным интерфероном-α изложены выше при обсуждении лечения HBeAg-позитивного хронического гепатита.

В 2004 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного, частично двойного слепого исследования, которое было проведено в 54 медицинских учреждениях 13 стран, главным образом европейских и азиатских — «Пегинтерферон-α-2a, ламивудин и их сочетание в лечении HBeAg-негативного хронического гепатита B» (Patric Marcellin и соавт., 2004). В этом исследовании сравнивалась эффективность трех схем терапии HBeAg-негативного гепатита B:

- пегинтерферон-α-2a, 180 мкг 1 раз в неделю + плацебо (монотерапия пегинтерфероном-α-2a) — 177 больных;
- ламивудин 100 мг/сут (монотерапия ламивудином) — 181 больной;
- пегинтерферон-α-2a 180 мкг 1 раз в неделю + ламивудин 100 мг/сут (комбинированная терапия) — 179 больных.

Лечение во всех группах проводили в течение 48 недель, после чего больных наблюдали еще 24 недели. Полученные результаты через 24 недели наблюдения характеризовались следующим образом.

Нормальная активность аланиновой аминотрансферазы и количество копий ДНК вируса гепатита B < 20000 в 1 мл крови наблюдались:

- при монотерапии пегинтерфероном-α-2a у 59 и 43 % больных;
- при монотерапии ламивудином — у 44 и 29 % больных;
- при комбинированной терапии пегинтерфероном-α-2a и ламивудином — у 60 и 44 % больных соответственно.

Концентрация вирусной ДНК ниже 400 копий в 1 мл крови наблюдалась:

- при монотерапии пегинтерфероном-α-2a — у 19 % больных;
- при монотерапии ламивудином — у 7 % больных;
- при комбинированной терапии пегинтерфероном-α-2a и ламивудином — у 20 % больных.

Авторы исследования сделали следующие выводы:

- при HBeAg-негативном хроническом гепатите пегинтерферон-α-2a значительно превосходит ламивудин;
- в отличие от остальных применяющихся сегодня средств, пегинтерферон-α-2a обеспечивает устойчивую нормализацию активности аланиновой аминотрансферазы и снижение концентрации ДНК вируса;
- комбинированное лечение пегинтерфероном-α-2a и ламивудином не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией пегинтерфероном-α-2a;
- пегинтерферон-α-2a следует считать препаратом первого ряда для лечения HBeAg-негативного хронического гепатита B.

Таким образом, на основании результатов этого исследования можно считать целесообразным лечение HBeAg-негативного хронического гепатита B пегилированным интерфероном-α-2a в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно в течение 12 мес.

Лечение ламивудином

Ламивудин является эффективным препаратом в лечении хронического HBeAg-негативного гепатита B. С. Д. Подымова (2005) указывает, что после 12 месяцев терапии ламивудином указанной формы хронического гепатита вирусологический и биохимический ответ выявляется в 63–67 % случаев со значительным улучшением гистологической картины, однако в дальнейшем после прекращения лечения в течение 12 месяцев у большинства больных наблюдается рецидив заболевания.

Tassopoulos и соавт. (1999) после 12 месяцев лечения HBeAg-негативного хронического гепа-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

тита В ламивудином получили полный ответ (исчезновение ДНК вируса гепатита В из крови и нормализация АЛТ) у 63 % больных, однако через 6 месяцев после прекращения лечения ответ сохранялся только у 11 % больных. Сходные результаты получены и в других исследованиях (Santantonio и соавт., 2000; Lok и соавт., 2000; Rizzetto и соавт., 2000).

Таким образом, лечение ламивудином позволяет получить клинический, биохимический, гистологический ответ, однако полная эрадикация вируса не достигается, у подавляющего большинства больных после прекращения лечения наблюдается рецидив заболевания.

В настоящее время при HBeAg-негативном хроническом гепатите В лечение ламивудином рекомендуется проводить по следующей методике: принимать внутрь по 100 мг в сутки в течение 12—24 месяцев.

К сожалению, частота полного вирусологического и биохимического ответа даже при продолжении лечения ламивудином более 1 года снижается с 81 % после 1 года до 69 и 40 % на 2 и 3 году лечения соответственно (Butti и соавт., 2001).

Согласно Conjeevaram и Lok («Management of chronic hepatitis B», 2003) при HBeAg-негативном хроническом гепатите лечение ламивудином проводят не менее 1 года и в случае вирусологической (клиренс ДНК вируса гепатита В из крови) и биохимической (нормализация аланиновой аминотрансферазы в крови) ремиссии продолжают неопределенно долго до появления YMDD-мутантного штамма вируса.

Достоинством ламивудина являются хорошая переносимость (побочные эффекты наблюдаются очень редко), возможность длительного применения. Ламивудин можно применять также и в тех ситуациях, когда интерферон-α противопоказан (декомпенсированный цирроз печени, тяжелые аутоиммунные внепеченочные проявления, реактивация вируса гепатита В на фоне иммуносупрессивной терапии).

Лечение HBeAg-негативного хронического гепатита В адефовиром

Нуклеозидный аналог адефовир может применяться в лечении HBeAg-негативного хронического гепатита В как препарат второй линии (после препаратов интерферона и ламивудина). Особенно большое значение придается адефовиру при появлении YMDD-штаммов вируса гепатита В и развитии резистентности к ламивудину, а также при декомпенсированном циррозе печени. Применяется адефовир внутрь в суточной дозе 10 мг в течение 1 года и больше.

De Man и соавт. (2003) установили полный (вирусологический и биохимический) ответ при лечении адефовиром больных с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В к концу 12 месяцев лечения у 50 % больных, а улучшение гистологической картины — у 2/3. По данным Bisceglie (2002), на фоне лечения адефовиром HBeAg-негативного хронического гепатита В в течение 3 лет у значительной части больных наблюдается ремиссия процесса.

В лечении HBeAg-негативного хронического гепатита В можно использовать новый нуклеозидный аналог *толбивудин* по 600 мг 1 раз в сутки. Имеются литературные данные о сопоставимости терапевтического ответа при лечении толбивудином и ламивудином. Нередко толбивудин эффективен у пациентов с резистентностью к ламивудину. Препарат хорошо переносится и малотоксичен.

Возможно также лечение нуклеозидным аналогом *энтекавиром* в дозе 1 мг в сутки. Лечение проводится до исчезновения HBv-ДНК из крови больных. В.Т.Ивашкин (2008) указывает, что при лечении энтекавиром HBeAg-негативных больных хроническим вирусным гепатитом в течение 96 недель исчезновение HBv-ДНК отмечалось у 34% больных. Энтекавир целесообразен при развитии резистентности к ламивудину.

При HBeAg-негативном хроническом гепатите В и нормальном уровне (активности) аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови или минимальном повышении этого фермента (менее чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы) противовирусная терапия не проводится, за исключением тех случаев, когда при биопсии печени обнаруживается высокая активность воспалительного и некротического процессов (практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени «Хронический гепатит В», Lok и McMahon, 2009).

Результаты противовирусной терапии хронического HBeAg-негативного гепатита (Lok, McMahon, 2009) представлены в табл. 61.13.

Итоговые рекомендации по лечению хронического гепатита В, согласно руководству Американской ассоциации специалистов по заболеваниям печени «Хронический вирусный гепатит В» (Loc, McMahon, 2009), представлены в таблице 61.14.

В табл. 61.15 приведена тактика ведения больных хроническим гепатитом В при устойчивости вируса гепатита В к противовирусным сред-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.13. Результаты противовирусной терапии хронического гепатита В HBeAg-негативного (источник: Рекомендации Американской Ассоциации по изучению болезней печени, 2009)

	Плацебо / контроль по данным различных исследований	Стандартное лечение интерфероном-α 5 млн ед. ежедневно или 10 млн ед. 3 р. в нед. 6-12 мес.	Ламивудин 100 мг в день 48-52 недели	Тенофовир 300 мг в день 48 нед.
Отсутствие в сыворотке крови ДНК вируса гепатита В	0-20%	60-70%	60-73%	93%
Нормализация уровня АлАТ	10-29%	60-70%	60-79%	76%
Гистологическое улучшение	33%	Нет данных	60-66%	72%
Стойкостьответа	Контроль	10-20%	< 10%	Нет данных

Примечание: * - по данным биопсии, выполненной в конце 72 нед. после лечения

Таблица 61.14. Итоговые рекомендации по лечению хронического гепатита В

HBeAg	ДНК HBV (по данным ПЦР)	АЛТ	Стратегия лечения
+	> 20 000 МЕ/мл	≤ 2 раз выше нормы	Низкая эффективность распространенного лечения. Наблюдение, решите вопрос о назначении лечения при повышении АЛТ. Рассмотрите возможность биопсии у пациентов старше 40 лет, сохраняющемся повышении АЛТ более чем в 2 раза выше нормы, а также при семейном анамнезе гепатоцеллюлярной карциномы. Рассмотрите вопрос о назначении лечения при повышении ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл и умеренном или тяжелом воспалении или выраженном фиброзе по данным биопсии.
+	> 20 000 МЕ/мл	> 2 раз выше нормы	Наблюдение в течение 3-6 месяцев и назначение лечения, если не происходит спонтанного исчезновения HBeAg. В случае компенсации решите вопрос о проведении биопсии печени. При появлении желтухи или клиники декомпенсации немедленно начинайте лечение. В качестве начального лечения можно назначить ИФН-альфа/ПегИФН-альфа, ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин или тенофовир; адефовир не желателен вследствие низкой противовирусной активности и высокого риска резистентности после 1 года лечения. Ламивудин и телбивудин менее приемлемы вследствие высокого уровня лекарственной устойчивости. Конечная точка лечения: сероконверсия из HBeAg+ в анти-HBe. Длительность лечения: ● ИФН-альфа: 16 недель ● ПегИФН-альфа: 48 недель ● ламивудин/адефовир/энтекавир/телбивудин/тенофовир: минимум 1 год, продолжая лечения минимум 6 месяцев после сероконверсии. При неэффективности ИФН-альфа или противопоказаниях к его применению: тенофовир/энтекавир.
–	> 20 000 МЕ/мл	> 2 раз выше нормы	В качестве начального лечения можно назначить ИФН-альфа/ПегИФН-альфа, ламивудин, адефовир, энтекавир телбивудин или тенофовир; ламивудин и телбивудин менее приемлемы вследствие высокого уровня лекарственной устойчивости; адефовир не желателен вследствие низкой противовирусной активности и высокого риска резистентности после 1 года лечения. Конечная точка лечения не определена. Длительность лечения: ● ИФН-альфа/ПегИФН-альфа: 1 год ● ламивудин/адефовир/энтекавир/телбивудин/тенофовир: свыше 1 года. При неэффективности ИФН-альфа или противопоказаниях к его применению: тенофовир/энтекавир.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Адефовир 10 мг в день 48 недель	Энтекавир 0,5 мг в день 48 нед.	Телбивудин 600 мг в день 52 нед.	Пег.интерферон-α 180 мкг в неделю 48 нед.	Пег. интерферон-α + ламивудин (180 мкг в нед. + 100 мг в день 48 нед.)
51%	90%	88%	63%	87%
72%	78%	74%	38%	49%
64%	70%	67%	48%	38% *
~5%	3%	Нет данных	~20%	~20%

Продолжение табл. 61.14.

HBeAg	ДНК HBV (по данным ПЦР)	АЛТ	Стратегия лечения
–	> 2000 МЕ/мл	От 1 до более 2-кратного повышения от нормы	Рассмотрите вопрос о биопсии печени и назначьте лечение, если при биопсии печени выявлено умеренное или сильное воспаление с некрозом или выраженный фиброз.
–	≤ 2000 МЕ/мл	≤ нормы	Наблюдение, лечение начинают, если отмечено повышение ДНК HBV или АЛТ.
±	Определяется	Цирроз	Компенсированный: ДНК HBV > 2000 МЕ/мл – лечение; в качестве начального лечения можно назначить ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин или тенофовир; ламивудин и телбивудин менее приемлемы вследствие высокого уровня лекарственной устойчивости; адефовир не желателен вследствие низкой противовирусной активности и высокого риска резистентности после 1 года лечения. ДНК HBV < 2000 МЕ/мл – решите вопрос о назначении лечения в случае повышения АЛТ. Декомпенсированный: Координируйте лечение с центром трансплантации, предпочтительны ламивудин (или телбивудин) + адефовир или энтекавир или тенофовир. Направьте пациента на трансплантацию печени.
±	Не определяется	Цирроз	Компенсированный: наблюдение. Декомпенсированный: направьте пациента на трансплантацию печени.

ИФН-альфа – интерферон-альфа, ПегИФН-альфа – пегинтерферон-альфа.

ствам в соответствии с руководством Американской ассоциации специалистов по болезням печени «Хронический гепатит В».

В табл. 61.16 представлена сравнительная характеристика методов лечения при различных вариантах хронического гепатита В (Lok, McMahon, 2009).

Особый интерес для практических врачей в руководстве Американской ассоциации специалистов по болезням печени «Хронический гепатит В» (2009) представляют подробные обобщающие рекомендации с позиций доказательной медицины о том, *каких пациентов и какими антивирусными средствами следует лечить.*

1. Пациенты с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В:

a. АЛТ выше нормы более чем в 2 раза или наличие умеренного или тяжелого гепатита по данным биопсии и ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл. У этих пациентов следует подумать о назначении лечения. (I)

- Лечение следует отсрочить на 3–6 ме-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.15. Ведение больных хроническим гепатитом В при устойчивости вируса гепатита В к противовирусным средствам (Lok, McMahon, 2009)

Профилактика

- избегать ненужного лечения
- начинать лечение с мощных противовирусных средств с низким уровнем устойчивости к ним или с комбинированной терапии
- переходить на альтернативную схему лечения у пациентов с первичным отсутствием эффекта

Контроль

- тест на ДНК HBV (ПЦР) во время лечения каждые 3-6 месяцев
- оценить приверженность пациента лечению в случае вирологического прорыва
- подтвердить устойчивость к антивирусным средствам при помощи генотипического тестирования

Лечение

Устойчивость к ламивудину	Добавить адефовир или тенофовир Прекратить прием ламивудина, назначить Трувада * ^
Устойчивость к адефовиру	Добавить ламивудин # Прекратить прием адефовира, назначить Трувада * ^ Добавить или перейти на энтекавир # ^
Устойчивость к энтекавиру	Перейти на лечение тенофовиром или Трувада ^
Устойчивость к телбивудину +	Добавить адефовир или тенофовир Прекратить прием телбивудина, назначить Трувада

* Трувада – комбинированный препарат эмтрицитабина 200 мг и тенофовира 300 мг.

Продолжительность супрессии вируса неизвестна, особенно у пациентов с первичной устойчивостью к ламивудину.

^ У пациентов с сопутствующей ВИЧ инфекцией; данные по применению у пациентов, неинфицированных ВИЧ, недостаточны.

+ Клинические данные отсутствуют.

Таблица 61.16. Сравнительная характеристика методов лечения различных вариантов хронического гепатита В

	Интерферон-α	Ламивудин	Адефовир	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
Варианты хронического гепатита В						
HBeAg(+), АЛТ – N	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан	Не показан
HBeAg(+), ХГ	Показан	Показан	Показан	Показан	Показан*	Показан
HBeAg(-), ХГ	Показан	Показан	Показан	Показан	Показан*	Показан
Длительность лечения						
HBeAg(+) ХГ	4-12 мес	≥1 года**	≥1 года**	≥1 года**	≥1 года**	≥1 года**
HBeAg(-) ХГ	1 год	>1 года	>1 года	>1 года	>1 года	>1 года
Путь приема препарата	Подкожный	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Внутрь
Побочные эффекты	Выражены	Минимальны	Нефротоксичность	Минимальны	Минимальны	Возможна нефротоксичность
Появление лекарственноустойчивых штаммов вируса гепатита В	Нет	~20% - 1 год лечения; 70% - 5 лет	нет - 1 год лечения; 29% - 5 лет лечения	<1% до 5 лет лечения	25% при 2-летнем лечении	нет - 1 год лечения, недостоверно свыше 1 года лечения

Примечание: N – норма. ХГ – хронический гепатит. ** – лечение не менее 12 месяцев постоянно и не менее 6 месяцев после анти-HBe-сероконверсии. * – не желателен препарат в связи с высоким риском резистентности.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

сяцев у пациентов с компенсированным заболеванием печени для выяснения, не произойдет ли спонтанной HBeAg сероконверсии. (II-2)
- У пациентов с желтухой и резким подъемом АЛТ лечение следует начать немедленно. (III)
- Лечение можно начинать с любого из 7 лицензированных противовирусных средств, но предпочтение следует отдать пегинтерферону-альфа, тенофовиру или энтекавиру. (I)

b. АЛТ постоянно остается в норме или несколько повышена (не более, чем в 2 раза). Этим пациентам лечение обычно не назначают. (I)
- Следует решить вопрос о биопсии печени у пациентов с колебаниями уровня АЛТ или минимальным повышением АЛТ, особенно старше 40 лет. (II-3)
- Лечение можно начать, если по данным биопсии выявлены умеренное или сильное воспаление с некрозом или имеется выраженный фиброз. (I)

c. *Дети с повышением АЛТ более чем в 2 раза выше нормы.* У этих пациентов следует подумать о назначении лечения, если уровень АЛТ остается повышенным на одном уровне в течение более 6 месяцев. (I)
- Лечение можно начинать с интерферона-альфа или ламивудина. (I)

2. У пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В (уровень ДНК HBV в сыворотке крови > 20 000 МЕ/мл и повышение АЛТ более чем в 2 раза выше нормы) следует подумать о начале лечения. (I)
- Следует решить вопрос о проведении биопсии печени у HBeAg-негативных пациентов с низким уровнем ДНК HBV (2000–20 000 МЕ/мл) и уровнем АЛТ на верхней границе нормы или с умеренным его повышением. (II-2)
- Лечение можно начать, если по данным биопсии имеется умеренное или сильное воспаление или выраженный фиброз. (I)
- Лечение можно начинать с любого из 7 лицензированных противовирусных средств, но с точки зрения необходимости проведения длительной терапии предпочтительно с пегинтерферона-альфа, тенофовира или энтекавира. (I для пегинтерферона-альфа, тенофовира, энтекавира и II-1 для интерферона-альфа, ламивудина, адефовира телбивудина)

3. Пациентам, которые плохо отвечают на лечение интерфероном-альфа (традиционным или пегилированным), можно назначить аналоги нуклеозидов, если они удовлетворяют требованиям, перечисленным выше. (I)
4. Пациентов, у которых не удалось достичь первоначального клинического эффекта, что подтверждается < 2 log снижением уровня ДНК HBV в сыворотке крови после, по меньшей мере, 6-месячного лечения аналогами нуклеозидов, следует перевести на альтернативную схему лечения или провести дополнительное лечение. (III)
5. Пациенты, у которых развился «прорыв» инфекции во время проведения терапии аналогами нуклеозидов:
- Следует убедиться в приверженности назначенному лечению и возобновить проводимое лечение у пациентов, имевших большой перерыв в приеме медикаментов. (III)
- Следует по возможности подтвердить наличие мутации, приводящей к устойчивости к антивирусным средствам, и определить наличие полирезистентности к лекарственным средствам (у пациентов, у которых для лечения использовали более одного аналога нуклеозидов). (III)
- У всех пациентов с вирологическим прорывом следует рассмотреть вопрос о проведении интенсивной терапии. (II-2)
- У пациентов, у которых отсутствуют четкие показания к лечению и у которых сохраняется компенсация заболевания печени, можно подумать о прекращении лечения, но эти пациенты нуждаются в тщательном мониторинге и возобновлении лечения при появлении признаков тяжелой вспышки гепатита. (III)

6. Лечение пациентов с ламивудин (или телбивудин)-устойчивым вирусным гепатитом В:

a. При назначении адефовира следует продолжать прием ламивудина (или телбивудина) неопределенное время для снижения риска обострения гепатита в период перехода на адефовир и для снижения риска развития устойчивости к адефовиру. (II-3 для ламивудин-устойчивого HBV и III для телбивудин-устойчивого HBV)

b. При назначении тенофовира рекомендуется продолжать прием ламивудина (или телбивудина) для снижения риска последующей антивирусной резистентности. (III)

c. При назначении энтекавира следует прекратить прием ламивудина или телбиву-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

дина, так как наличие мутации устойчивости к ламивудину (или телбивудину) повысит риск устойчивости к энтекавиру (II-3 для ламивудин-устойчивого HBV и III для телбивудин-устойчивого HBV) Энтекавир не является оптимальной терапией в связи с развивающейся при длительном лечении резистентностью. (II-2)

7. Лечение пациентов с адефовир-устойчивым HBV:
 a. У пациентов, ранее не принимавших другие аналоги нуклеозидов, можно к лечению добавить ламивудин или энтекавир, или телбивудин в качестве альтернативы, можно прекратить лечение адефовиром и проводить лечение тенофовиром плюс ламивудином или эмтрицитобином. (III)
 b. Пациентам с первичной устойчивостью к ламивудину, у которых прием ламивудина был прекращен после перехода на адефовир, можно прекратить лечение адефовиром и проводить лечение тенофовиром плюс ламивудином, эмтрицитабином (II-2) или энтекавиром (III), но продолжительность ответа на эту комбинацию не изучена.
8. Лечение пациентов с энтекавир-устойчивым HBV:
 a. Можно назначить адефовир или тенофовир, так как в исследованиях in vitro было показано, что адефовир обладает активностью в отношении энтекавир-устойчивых вирусов, однако клинические данные отсутствуют. (II-3)
9. Пациенты с компенсированным циррозом — следует подумать о назначении лечения у пациентов с повышением АЛТ более чем в 2 раза выше нормы, а также у пациентов с нормальным уровнем АЛТ или минимальным его повышением в случае, если имеется высокий уровень ДНК HBV в сыворотке крови (> 2000 МЕ/мл). (II-2)
 a. Пациентам с компенсированным циррозом лучше назначить аналоги нуклеозидов, так как имеется риск декомпенсации, обусловленный обострением гепатита вследствие терапии интерфероном-альфа. Вследствие необходимости проведения длительной терапии преимущество имеют тенофовир или энтекавир. (II-3)
10. Пациенты с декомпенсированным циррозом — лечение следует начинать немедленно с аналогов нуклеозидов, которые способны вызвать быструю супрессию вирусов и имеют низкий риск лекарственной устойчивости. (II-1)
 a. В качестве начальной терапии можно использовать ламивудин или телбивудин в комбинации с адефовиром или тенофовиром для снижения риска лекарственной устойчивости. (II-2)
 b. Энтекавир или тенофовир были бы вполне подходящим лечением в подобной ситуации, однако клинических данных, подтверждающие их безопасность и эффективность у пациентов с декомпенсированным циррозом, недостаточно. (III)
 c. Лечение следует согласовать с трансплантационным центром. (III)
 d. У пациентов с декомпенсированным циррозом не следует применять интерферон-альфа и пегинтерферон-альфа. (II-3)
11. Пациентам с неактивным носительством HBSAg противовирусное лечение не показано, но этих пациентов следует наблюдать. (II-2)

Режим дозирования

12. Интерферон-альфа и пегинтерферон-альфа назначают в виде подкожных инъекций.
 a. Рекомендуемая доза стандартного интерферона-альфа для взрослых составляет 5 МЕ 1 раз в сутки или по 10 МЕ 3 раза в неделю. Рекомендуемая доза пегинтерферона-альфа-2а — 180 мкг 1 раз в неделю. (I)
 b. Рекомендуемая доза интерферона-альфа для детей составляет 6 МЕ/м^2 (максимально 10 МЕ) 3 раза в неделю. (I) Пегинтерферон-альфа не предназначен для лечения хронического гепатита В у детей.
 c. Рекомендуемая длительность лечения HBeAg-положительного хронического гепатита В — 16 недель для стандартного интерферона-альфа и 48 недель для пегинтерферона-альфа. (I)
 d. Рекомендуемая длительность лечения HBeAg-негативного хронического гепатита В — 48 недель как для стандартного интерферона-альфа, так и для пегинтерферона-альфа. (II-3)
13. Ламивудин назначают внутрь:
 a. Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с нормальной функцией почек и отсутствием сопутствующей ВИЧ-инфекции — 100 мг в сутки. (I) Коррекция дозы необходима пациентам с подсчитанной скоростью клубочковой фильтрации < 50 мл/мин. (I) (табл. 61.10)
 b. Рекомендуемая доза ламивудина у детей — 3 мг/кг/сут (максимально 100 мг/сут). (I)

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

c. Рекомендуемая доза ламивудина у пациентов с сопутствующей ВИЧ инфекцией — по 150 мг 2 раза в день. Ламивудин в этом случае должен назначаться в комбинации с другими антиретровирусными средствами. (I)

14. Адефовир назначают внутрь:

a. Рекомендуемая доза адефовира для взрослых с нормальной функцией почек — 10 мг в сутки. (I) Коррекция дозы необходима пациентам с подсчитанной скоростью клубочковой фильтрации < 50 мл/мин. (табл. 61.10)

15. Энтекавир назначают внутрь:

a. Рекомендуемая доза энтекавира для взрослых с нормальной функцией почек −0,5 мг в сутки для пациентов, ранее не получавших ламивудин, и 1 мг — для пациентов с рефрактерностью/устойчивостью к ламивудину. (I) Коррекция дозы необходима пациентам с подсчитанной скоростью клубочковой фильтрации < 50 мл/мин.

16. Телбивудин назначают внутрь:

a. Рекомендуемая доза телбивудина для взрослых с нормальной функцией почек — 600 мг в сутки. (I) Коррекция дозы необходима пациентам со скоростью клубочковой фильтрации < 50 мл/мин.

17. Тенофовир назначается внутрь:

a. Рекомендуемая доза тенофовира для взрослых с нормальной функцией почек − 300 мг 1 раз в день. (I) Коррекция дозы необходима для пациентов с рассчитанным клиренсом креатинина < 50 мл/мин (табл. 61.10).

18. Продолжительность лечения аналогами нуклеозидов:

a. *HBeAg-положительный хронический гепатит B* — лечение следует продолжать до достижения пациентом сероконверсии и еще, как минимум, 6 месяцев после нее. (I)
 - После отмены лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентом для выявления рецидива. (I)

b. *HBeAg-негативный хронический гепатит B* — лечение следует продолжать до исчезновения HBsAg. (I)

c. *Компенсированный цирроз* — эти пациенты должны получать продолжительное лечение. Лечение можно прекратить у HBeAg-положительных пациентов с подтвержденной сероконверсией и получавших консолидирующую терапию, как минимум, в течение 6 месяцев, а также у HBeAg-негативных пациентов, у которых достигнут клиренс HBsAg. (II-3)
 - После прекращения лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет рецидива заболевания и обострения гепатита. (II-3)

d. Декомпенсированный цирроз и рецидив гепатита B после трансплантации печени — рекомендуется проводить продолжительное лечение. (II-3)

Рекомендации по мониторингу пациентов с хроническим вирусным гепатитом B

1. HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов, которые удовлетворяют критериям хронического гепатита B, следует оценить на предмет назначения лечения. (I)
2. HBeAg-положительные пациенты:
 - У HBeAg-положительных пациентов, у которых постоянно имеется нормальный уровень АЛТ, следует контролировать АЛТ с интервалом 3−6 месяцев. При повышенном уровне АЛТ этот показатель наряду с уровнем ДНК HBV следует контролировать чаще. Состояние HBeAg следует исследовать каждые 6−12 месяцев. (III)
 - У тех пациентов, которые остаются HBeAg-положительными и имеют уровень ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл через 3−6 месяцев повышенного уровня АЛТ до 2 раз выше границы нормы, или остаются HBeAg-положительными с уровнем ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл и при этом старше 40 лет, следует подумать о выполнении биопсии печени; если при биопсии печени будет выявлено умеренное или тяжелое воспаление или выраженный фиброз, следует решить вопрос о назначении лечения. (III) У пациентов, которые остаются HBeAg-положительными с уровнем ДНК HBV > 20 000 МЕ/мл в течение 3−6 месяцев повышенного уровня АЛТ более чем в 2 раза выше границы нормы, следует подумать о назначении лечения. (III)
3. HBeAg-негативные пациенты:
 - У HBeAg-негативных пациентов с нормальным уровнем АЛТ и концентрацией ДНК HBV < 2000 МЕ/мл следует контролировать уровень АЛТ каждые 3 месяца в течение первого года для определения, действительно ли они находятся в состоянии «неактивного носительства», затем каждые 6−12 месяцев. (III)
 - Контроль ДНК HBV и более частый мониторинг следует проводить в тех случаях, когда АЛТ и АСТ выше нормы. (III)

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

4. Состояние неактивного носительства HBsAg:
 - АЛТ каждые 3 мес. в течение года, если сохраняется в норме — контроль каждые 6–12 мес.
 - При АЛТ = 1-2 верхней границы нормы — определение ДНК ВГВ и исключение других заболеваний печени. Назначить биопсию, если АЛТ в серии тестов на ВГН или слегка повышена, или ДНК ВГВ постоянно выше 20,000 МЕ/мл. Лечение показано, если при биопсии обнаруживается выраженное или средней степени воспаление, либо значительный фиброз.
 - Скрининг на ВГС в соответствующих группах.

В руководстве Американской ассоциации по изучению болезней печени «Хронический гепатит В» (2009 г.) приводятся следующие *рекомендации по лечению пациентов с одновременной инфекцией HBV и ВИЧ:*

1. Пациенты, имеющие критерии хронического гепатита В, должны получать лечение. (III)
 - Следует подумать о проведении биопсии печени у пациентов с колебаниями уровня или умеренным повышением уровня АЛТ (до 2 раз выше нормы). (II-3)
2. Пациенты, не получающие высокоактивную антиретровирусную терапию (HAART) и которым не собираются назначить такую терапию в ближайшее время, должны получать противовирусную терапию, не направленную на ВИЧ инфекцию, а такую как пегинтерферон-альфа или адефовир. Хотя телбивудин не активен в отношении ВИЧ инфекции, его не следует использовать в этом случае. (II-3)
3. Пациенты, которым планируется проведение лечения как против ВИЧ, так и против HBV, должны получать терапию, эффективную в отношении обоих вирусов: лучше ламивудин плюс тенофовир или эмтрицитабин плюс тенофовир. (II-3)
4. Пациентам, которые уже получают HAART, но без использования препаратов, активных в отношении HBV, можно назначить пегинтерферон-альфа или адефовир. (II-3)
5. При наличии устойчивости к ламивудину следует добавить тенофовир. (III)
6. При изменении режима HAART не следует прекращать прием препаратов, активных в отношении HBV, без соответствующей замены на препараты, также активные против HBV, если только не достигнута сероконверсия и не закончен полный курс консолидирующей терапии. (II-3)

Рекомендации по лечению носителей HBV, которым необходимо проведение иммуносупрессивной или цитотоксической терапии

1. Перед началом иммуносупрессивной или цитотоксической терапии у пациентов с высоким риском HBV инфекции следует провести тестирование на HBsAg и анти HBc. (II-3)
2. При начале противоопухолевой химиотерапии или по окончании курса иммуносупрессивной терапии носителям HBV рекомендуют назначить профилактическую противовирусную терапию:
 a. Пациентам с исходным уровнем ДНК HBV < 2000 МЕ/мл следует продолжать противовирусную терапию в течение 6 месяцев после завершения химиотерапии или иммуносупрессивной терапии. (III)
 b. У пациентов с высоким уровнем ДНК HBV (> 2000 МЕ/мл) следует продолжать лечение до достижения конечных точек, как у пациентов без иммунодефицита. (III)
 c. В случае, если предполагается короткая продолжительность лечения (≤ 12 месяцев), можно использовать ламивудин или телбивудин. (I для ламивудина и III для телбивудина)
 d. Если предполагается продолжительное лечение, преимущество имеют тенофовир или энтекавир. (III)
 e. Из-за угнетающего действия интерферона-альфа на функцию костного мозга его применения следует избегать. (II-3)

Рекомендации по лечению пациентов с острыми симптомами гепатита В

1. Лечение показано только пациентам с молниеносным (фулминантным) гепатитом В, а также с затянувшимся тяжелым гепатитом В. (III)
2. Ламивудин или телмивудин можно использовать, если предполагается непродолжительное лечение, при продолжительном лечении предпочтительнее энтекавир. (II-3)
 a. Лечение следует продолжать до достижения клиренса HBsAg или неопределенно долго у пациентов, которым проведена трансплантация печени. (II-1)
 b. Интерферон-альфа противопоказан. (III)

Очень важно соблюдать следующие рекомендации по профилактике трансмиссии гепатита В от пациента с хронической ВГВ инфекцией:

1. Носителей следует проконсультировать в отношении профилактики трансмиссии ВГВ. (III)
2. У лиц, состоящих в сексуальном и бытовом контакте с носителем и не имеющих серомаркеров ВГВ, следует провести вакцинацию против гепатита В. (III)

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

3. Новорожденные от матерей, инфицированных ВГВ, должны получать во время родов иммуноглобулин (G) и вакцину к гепатиту В и пройти полный рекомендованный курс вакцинации. (I)
4. У лиц с повышенным риском инфекции ВГВ (новорожденные от HBsAg-позитивных матерей, медицинские работники, пациенты на гемодиализе и сексуальные партнеры носителей) следует проводить тестирование ответа на вакцинацию. (III)
 - Поствакцинационное тестирование следует проводить на 9–15 месяце жизни у новорожденных от матерей-носителей, у остальных пациентов — спустя 1–2 месяца после введения последней дозы. (III)
 - У пациентов на хроническом гемодиализе контрольное тестирование ответа на вакцину рекомендуется проводить каждый год. (III)
5. Носителям ВГВ рекомендуется полностью отказаться от употребления алкоголя или резко его ограничить.
6. Лица из низкоэндемичных областей, позитивные только в отношении анти-НВс и без факторов риска инфекции ВГВ, должны пройти полный курс вакцинации против гепатита В. (II-2)

Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита D

Хронический вирусный гепатит D возникает при инфицировании двумя гепатотропными вирусами — В и D. Для репликации вируса гепатита D требуется присутствие HBsAg. Как известно, D-инфекция может протекать в виде ко- и суперинфекции. Хронический гепатит развивается у 2–3 % больных, перенесших D-гепатит в форме коинфекции, и у 80 % (по некоторым данным даже у 90 %) — при суперинфекции.

Течение хронического вирусного гепатита D лишь у 10–15 % больных относительно благоприятное, у большинства больных наблюдается быстрое прогрессирование заболевания с развитием цирроза печени. В целом следует считать, что хронический гепатит D имеет неблагоприятный прогноз, так как ассоциируется с гистологической картиной выраженного воспалительного процесса в печени, часто в сочетании с некротическими изменениями.

В настоящее время этиотропная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита D проводится только препаратами интерферона-α по следующей схеме: 10 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 1–2 лет. К окончанию лечения биохимический и гистологический ответ удается получить приблизительно у 45 % больных (Farci и соавт., 1994).

В последние годы появились сообщения о более высокой эффективности лечения хронического вирусного гепатита D пегинтерфероном-α-2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно или пегинтерфероном-α-2b в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно. Курс лечения – не менее 48 недель.

Однако частота рецидивов заболевания после лечения достаточно велика и достигает 97 % (М. В. Маевская, В. Б. Золотаревский, 2005), поэтому некоторые авторы рекомендуют проводить поддерживающую терапию интерфероном-α в дозе 1 млн МЕ ежедневно в течение неопределенно длительного времени.

Остальные препараты — тимозин α_1, рибавирин, ламивудин неэффективны при хроническом вирусном гепатите D. Лечение ламивудином может быть эффективным при одновременной репликации вирусов гепатита В и D. Предполагается, что нуклеозидный аналог клевудин может быть эффективным в лечении хронического гепатита D, так как способен подавлять репликацию вируса гепатита D. Исследования в этом направлении пока окончательно не завершены. Проводится также изучение лечения вирусного гепатита D новым классом препаратов — ингибиторами реакции пренилирования, нарушающими жизнедеятельность вируса.

Противовирусная терапия хронического гепатита С

Проблема хронического вирусного гепатита С очень актуальна. У 55–85 % больных, перенесших острый вирусный гепатит С, вирус не элиминируется. У 60–75 % лиц, инфицированных вирусом гепатита С, развивается хронический гепатит, у 5–20 % из них через 20–25 лет развивается цирроз печени (Seeff и соавт., 2002). Цирроз печени, развившийся вследствие хронического гепатита С, угрожает печеночной недостаточностью (ее риск составляет около 30 % в течение 10 лет) и гепатоцеллюлярной карциномой (риск около 1–2 % в год) (Fattovich и соавт., 1997).

Целью лечения хронического вирусного гепатита С является предотвращение прогрессирования заболевания и предупреждение развития его осложнений. Достижению этой цели, конечно, способствует противовирусная терапия, направленная на элиминацию вируса. Эффективность лечения наиболее целесообразно оценивать по концентрации РНК вируса гепатита С в крови.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.17. Прогностические факторы ответа на лечение хронического вирусного гепатита С интерфероном (С. Д. Подымова, 2005)

Факторы, ассоциированные с хорошим ответом	Факторы, ассоциированные с плохим ответом
• молодой возраст • гетеросексуальная ориентация • парентеральное заражение • недавняя инфекция • отсутствие признаков цирроза печени • умеренная активность процесса • отсутствие симптомов холестаза • слабо выраженный аутоиммунный компонент • низкий уровень сывороточного ферритина и железа в ткани печени • генотипы вируса 3 и 2 • низкие уровни РНК вируса гепатита С в крови	• пожилой возраст • коинфекция другими вирусами • злоупотребление алкоголем • высокие уровни РНК вируса гепатита С в крови • генотип вируса С 1, особенно 1b

Различают следующие виды результата лечения или вирологического ответа на проведенное лечение:

- быстрый вирологический ответ – РНК HCV не определяются методом полимеразной цепной реакции к концу 4-й недели лечения;
- устойчивый вирологический ответ — через 24 недели после завершения противовирусной терапии качественный тест на вирусную РНК в крови остается отрицательным;
- ранний вирологический ответ — уменьшение концентрации вирусной РНК в ⩾ 2 log (⩾ в 100 раз) или исчезновение ее из крови в первые 12 недель лечения;
- ответ в конце лечения — отрицательный результат теста на вирусную РНК зафиксирован в конце лечения (24-48 недель);
- рецидив — вирусная РНК вновь определяется в крови после отмены препарата;
- отсутствие ответа на лечение — концентрация вируса (вирусной РНК) остается неизменной после 24 недель лечения);
- частичный ответ на лечение — виремия снижается в 2 log (в 100 раз), но вирусная РНК продолжает определяться в крови к концу 24 недели;
- прорыв — повышение РНК HCV в крови, несмотря на продолжающееся лечение.

Кроме того, для оценки эффективности лечения целесообразно учитывать следующие виды ответа:

- биохимический ответ — нормализация уровня АлАТ под влиянием лечения;
- вирологический ответ — исчезновение РНК вируса гепатита С из крови;
- полный ответ — сочетание биохимического и вирологического ответов.

В результате проведенного курса противовирусной терапии, особенно при устойчивом вирологическом ответе, значительно улучшается гистологическая картина печени и уменьшается выраженность фиброза.

В настоящее время золотым стандартом противовирусного лечения хронического гепатита С является комбинированная терапия пегинтерфероном-α подкожно 1 раз в неделю и рибавирином внутрь ежедневно (в 2 приема).

Основными международными документами, определяющими современную тактику лечения хронического вирусного гепатита С, являются:

- рекомендации Американской гепатологической ассоциации «Диагностика и лечение гепатита С» (2009);
- заключение второй согласительной конференции по оптимизации лечения хронического гепатита С Европейской ассоциации по изучению печени в Париже (2002);
- рекомендации FDA США (2006).

Перед началом противовирусной терапии целесообразно произвести биопсию печени, определить генотип вируса гепатита С и оценить прогностические факторы ответа на терапию интерфероном-α.

В настоящее время известны 6 генотипов вируса гепатита С. Наиболее чувствителен к лечению генотип 3, менее чувствителен генотип 2 и наиболее резистентен к лечению и характеризуется тяжелым течением хронический гепатит, вызванный генотипом 1 вируса гепатита С, особенно подтипом 1b.

С. Д. Подымова (2005) приводит на основании международных документов следующие прогностические факторы ответа на лечение интерфероном-α (табл. 61.17).

Е. Н. Широкова и В. Т. Ивашкин (2002), М. В. Маевская (2003) указывают, что в результате анализа большого количества наблюдений были определены следующие основные факторы, коррелирующие с хорошим ответом на ле-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

чение хронического вирусного гепатита С интерфероном-α:

- молодой возраст (менее 40 лет);
- гистологически отсутствие цирроза печени или минимальный фиброз печени;
- исходный индекс гистологической активности > 10 баллов по Кноделю;
- низкий уровень РНК вируса гепатита С в сыворотке крови (< 2 млн копий/мл);
- генотипы 2 или 3 (в противоположность генотипам 1 и 4 вируса гепатита С);
- исходный уровень АЛТ в крови > 3 норм;
- масса тела менее 85 кг.

В рекомендациях Американской гепатологической ассоциации «Диагностика и лечение гепатита С» (2009) приводится перечень условий, определяющих несомненную целесообразность противовирусного лечения хронического гепатита С, а также называются условия, требующие индивидуального подхода к лечению, и противопоказания к лечению.

Характеристика пациентов целесообразность лечения которых не вызывает сомнений

- В крови выявлена РНК вируса гепатита С и
- возраст 18 лет или старше и
- выявление при биопсии печени хронического гепатита с выраженным фиброзом (мостовидные некрозы или более выраженные изменения) и
- компенсированное заболевание печени (общий билирубин сыворотки крови < 1,5 г%, МНО 1,5; альбумин сыворотки крови > 3,4 г%; количество тромбоцитов > 75000 в 1 мкл; отсутствие доказательств печеночной декомпенсации (отсутствие печеночной энцефалопатии или асцита) и
- приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин; количество нейтрофилов в крови > 1500 в 1 мкл; креатинин < 1,5 мг/дл) и
- желание лечиться и выполнять все назначения врача и
- отсутствие противопоказаний.

Характеристика пациентов, у которых вопрос о противовирусной терапии хронического гепатита С решается инидивидуально

- Нормальная активность аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови;
- рецидив или неудача предшествующего лечения по схемам: монотерапия обычным интерфероном; комбинация обычного интерферона и рибавирина; монотерапия пегинтерфероном;
- наркомания или алкоголизм при условии, что больной согласен участвовать в программах борьбы с наркотиками (например, метадоновая программа) или алкоголем;
- легкий фиброз печени или его отсутствие, подтвержденные биопсией;
- острый гепатит С;
- декомпенсированный цирроз печени;
- сопутствующая ВИЧ-инфекция;
- возраст моложе 18 лет;
- хроническое заболевание почек (независимо от потребности в гемодиализе);
- трансплантация печени в анамнезе.

Характеристика пациентов, которым противовирусное лечение хронического вирусного гепатита С противопоказано

- Тяжелая депрессия, неконтролируемая;
- трансплантация печени, легких или сердца;
- аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные заболевания, обостряющиеся под действием интерферона или рибавирина;
- нелеченный тиреотоксикоз;
- беременность либо нежелание пользоваться надежными методами контрацепции;
- тяжелое сопутствующее заболевание (тяжелая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тяжелая ИБС, декомпенсированный сахарный диабет, ХОБЛ);
- возраст моложе 2 лет;
- гиперчувствительность к препаратам, применяемым для лечения вирусного гепатита С.

В табл. 61.18 представлено определение стадии хронического гепатита (рекомендации Американской гепатологической ассоциации «Диагностика и лечение гепатита С», 2009).

Дозы препаратов и длительность противовирусной терапии в зависимости от генотипа вируса хронического вирусного гепатита С (Manns и соавт., 2006) представлены в табл. 61.19.

Генотипы вируса С 4–6 могут давать лучший ответ на лечение пегилированным интерфероном-α и рибавирином, чем генотип 1 вируса С. Для пациентов с генотипом 4 вируса С может быть достаточным 36-недельный курс лечения.

По данным многих рандомизированных контролируемых исследований, при использовании комбинации пегинтерферона-α-2b и рибавирина частота устойчивого вирусологического ответа выше при генотипе вируса 2 или 3, низкой исходной концентрации вирусной РНК в крови у молодых больных, при меньшей массе тела и

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.18. Определение стадии хронического гепатита (Рекомендации по диагностике и лечению больных гепатитом С Американской Ассоциации по изучению болезней печени, 2009)

Стадия	Система METAVIR (Bedossa, Polynard, 1996)	Система Исхака (Ishak и соавт., 1995)	IASL (1994)	Batts-Ludwig (1995)
0	Нет фиброза	Нет фиброза	Нет фиброза	Нет фиброза
1	Перипортальный фиброз	Фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них	Слабо выраженный фиброз	Распространенный портальный фиброз
2	Портопортальные септы (>1 септы)	Фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них	Умеренно выраженный фиброз	Редкие мостовидные образования или септы
3	Портоцентральные септы	Фиброз большинства портальных трактов с редкими портопортальными септами (мостовидный фиброз)	Тяжелый фиброз	Многочисленные мостовидные образования или септы
4	Цирроз печени	Фиброз портальных трактов с выраженным мостовидным фиброзом (портопортальные или портоцентральные септы)	Цирроз	Цирроз
5	–	Выраженный мостовидный фиброз (портопортальные или портоцентральные септы) с единичными узлами (ранний цирроз печени)		
6	–	Цирроз печени		

Таблица 61.19. Дозы препаратов и длительность противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С

Генотип вируса гепатита С	Длительность лечения	Дозы пегилированного интерферона-α (1 раз в неделю подкожно)	Дозы рибавирина (внутрь, ежедневно с учетом массы тела
Генотип 1 Генотипы 4-6	48 недель 48 недель	180 мкг пегилированного интерферона-α-2a (пегасис) независимо от массы тела	1000 мг (<75 кг) 1200 мг (>75 кг)
		1,5 мкг/кг пегилированного интерферона-α-2b (пегинтрон)	800 мг (<65 кг) 1000 мг (65-85 кг) 1200 мг (>85 кг)
Генотипы 2,3	24 недели	180 мкг пегилированного интерферона-α-2a (пегасис)	800 мг (всем больным)
		1,5 мкг/кг пегилированного интерферона-α-2b (пегинтрон)	800 мг (<65 кг) 1000 мг (65-85) кг 1200 мг (>85 кг)

отсутствии мостовидного фиброза или цирроза печени (Hadziyannis и соавт., 2004).

При использовании пегинтерферона-α-2a и рибавирина независимые прогностические факторы излечения включают любой генотип вируса, кроме 1, возраст моложе 40 лет и вес менее 75 кг (Fried и соавт., 2002).

По данным Fried и соавт. (2002), частота устойчивого вирологического ответа при лечении пегинтерфероном-α-2a и рибавирином у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипом 1 составила 46 %, с генотипом 2 и 3–76 %, а в исследовании Hadziyannis и соавт. (2004) — 51 и 77 % соответственно.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

В.Т.Ивашкин, Ю.В.Лобзин, Г.И.Сторожаков, Н.Д.Ющук и соавт. (2005) проводили лечение больных хроническим вирусным гепатитом С в течение 48 недель пегинтерфероном-α-2а и рибавирином и получили стойкий вирусологический ответ у 65,5% больных, в том числе у 55,9% пациентов с генотипом 1 вируса и у 81% больных с генотипами 2 и 3.

Эффективность лечения (устойчивый вирологический ответ) хронического вирусного гепатита С пегинтерфероном-α-2b и рибавирином у больных с типом вируса 1 составляет 42 %, а при инфицированности вирусом, имеющим 2-й или 3-й генотип — 82 % (Manns и соавт., 2001).

Близкие данные получены Г. Г. Барбакадзе и соавт. (2005). Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С пегинтерфероном-α-2b в комбинации с рибавирином привело к достижению устойчивого вирусологического ответа при генотипе 1 в 45 % случаев, при генотипах 2 и 3 — в 76 %.

Пегинтерферон-α-2b и пегинтерферон-α-2а отличаются друг от друга по химическому строению, активности in vitro и фармакологическим свойствам. В настоящее время проводятся их сравнительные клинические исследования. В исследовании IDEAL (США) планируется прямо сопоставить эффективность двух схем комбинированной терапии — пегинтерфероном-α-2b (1,5 мкг/кг) с рибавирином (800–1400 мг/сут) и пегинтерферона-α-2b (180 мкг) с рибавирином (1000–1200 мг/сут). Набор больных (n= 2880) с генотипом 1 вируса гепатита С в настоящее время проводится в 100 американских центрах. Окончательные результаты исследования пока не опубликованы.

Большую прогностическую ценность имеет в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С ранний вирологический ответ. У 65 % больных с ранним вирусологическим ответом (то есть снижением исходной концентрации вирусной РНК в 100 раз и более через 12 недель лечения) при комбинированной терапии пегинтерфероном-α-2а и рибавирином впоследствии развивается и устойчивый вирологический ответ. Если же раннего вирологического ответа не было, то в 97 % случаев не бывает и устойчивого вирологического ответа (Fried и соавт., 2002).

Сходные результаты были получены и в клинических исследованиях, посвященных комбинированной терапии пегинтерфероном-α-2b и рибавирином (Davis и соавт., 2003).

Монотерапия пегинтерфероном-α-2а (по 180 мг/кг подкожно 1 раз в неделю) *или пегинтерфероном-α-2b* (по 1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю) проводится при наличии противопоказаний к рибавирину (они изложены ранее, при описании рибавирина), в первую очередь при наличии почечной недостаточности, выраженной сердечно-сосудистой патологии, особенно при развитии сердечной недостаточности. Эффективность лечения оценивают через 6 месяцев. При получении полного или даже частичного вирологического ответа (т. е. при исчезновении или снижении виремии) лечение пегинтерферонами-α продолжают до 1 года. Если вирологический ответ (полный или частичный) через 6 месяцев не получен, лечение прекращают. Следует отметить, что лечение пегинтерферонами целесообразно даже и в том случае, если оно не привело к полной элиминации вируса гепатита С, т. к. интерферонотерапия замедляет прогрессирование заболевания и снижает риск развития рака печени.

Эффективность монотерапии пегилированными интерферонами-α хронического вирусного гепатита меньшая по сравнению с комбинированной терапией пегинтерфероном и рибавирином и составляет в среднем 20–25 % (при лечении пегинтерфероном-α-2а в течение 48 нед. стойкий вирологический ответ наблюдается в среднем у 30 % больных, при лечении пегинтерфероном -α-2b — в среднем у 23 %.

Лечение хронического вирусного гепатита С непегилированными интерферонами-α

Непегилированные интерфероны-α реже приводят к стойкому вирологическому ответу по сравнению с пегилированными интерферонами-α. Однако при отсутствии пегинтерферонов-α можно воспользоваться непегилированными интерферонами-α, но предпочтение при этом следует отдать комбинированной терапии с рибавирином (табл. 61.20).

Стойкий положительный вирологический ответ при комбинированной терапии непегилированным интерфероном-α и рибавирином наблюдается, в среднем, у 40–60 % больных хроническим вирусным гепатитом С. По данным М. Романцова и соавт. (2006), у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипом 1b эффективна терапия непегилированным интерфероном-α и рибавирином в сочетании с циклофероном.

Монотерапия непегилированным интерфероном-α при хроническом вирусном гепатите С в настоящее время практически не применяется изза ее ограниченной эффективности. Как указывают В. Т. Ивашкин и соавт. (2005), частота по-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.20. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С интерфероном-α и рибавирином

Диагноз заболевания	Схема лечения
1. Хронический вирусный гепатит С, генотип 1	Интерферон-α 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно + рибавирин ежедневно (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела <75 кг) в течение 12 месяцев
2. Хронический вирусный гепатит С, генотип 2 или 3	Интерферон-α 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно + рибавирин ежедневно (1000 мг при массе тела <75 кг и 1200 мг при массе тела <75 кг) в течение 6 месяцев

лучения стойкого вирологического ответа при монотерапии непегилированным интерфероном-α больных хроническим вирусным гепатитом С в общей популяции больных составляет 20–25 %, а при генотипе 1 вируса гепатита С всего лишь 8 %.

По мнению С. Д. Подымовой (2005), основаниями для монотерапии непегилированным интерфероном-α могут служить:

- молодой возраст (до 40 лет на момент заражения);
- женский пол;
- нормальная масса тела, отсутствие повышенного уровня железа и γ-ГТП в сыворотке крови;
- повышение уровня сывороточной аланиновой аминотрансферазы;
- наличие умеренной степени активности процесса и минимального фиброза по данным биопсии печени;
- низкий уровень виремии и не 1-й генотип вируса.

Отсутствие этих факторов служит показанием к комбинированной терапии с рибавирином.

Следует также подчеркнуть, что, как правило, монотерапия непегилированным интерфероном-α проводится при отсутствии препаратов пегинтерферона и при наличии противопоказаний к применению рибавирина или его аналогов.

Алгоритмы лечения хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса представлены на рис. 61.2 и 61.3.

Лечение амиксином

Амиксин является индуктором интерферона и согласно Российскому консенсусу по гепатиту С (2000) рекомендуется при отсутствии эффекта от терапии интерфероном или больным с противопоказаниями к лечению интерфероном.

Амиксин назначают внутрь в дозе 125 мг первые 2 дня, затем по 125 мг через день, всего 20 таблеток, затем по 1 таблетке в неделю в течение 10-20 недель. При сохранении РНК вируса гепатита С в сыворотке крови возможно повторение курса лечения. Следует отметить, что в настоящее время лечение амиксином проводится редко.

Противовирусная терапия больных хроническим вирусным гепатитом С с нормальной активностью аминотрансфераз

Приблизительно 30 % больных хроническим вирусным гепатитом С имеют почти постоянно нормальные показатели сывороточной аланиновой аминотрансферазы, несмотря на значительные уровни РНК вируса гепатита С в крови. В настоящее время вопрос о необходимости назначения таким больным противовирусной терапии окончательно не решен. С одной стороны, у таких больных обычно имеются умеренно или незначительно выраженные изменения в печени, поэтому многие гепатологи считают, что риск прогрессирования заболевания и трансформации в цирроз печени невелик и не рекомендуют проведение противовирусной терапии. С другой стороны, у 1–10 % больных хроническим вирусным гепатитом С с нормальным уровнем аланиновой аминотрансферазы в крови в биоптатах печени обнаруживаются мостовидный фиброз или цирроз печени, и еще у большего количества — портальный фиброз (Hui и соавт., 2003). Установлена также возможность нарастания гистологических и клинических изменений у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне нормальной активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы (Persico и соавт., 2000).

В 2004 г. были опубликованы результаты международного исследования «Пегинтерферон-α-2а (40 кДа) и рибавирин в лечении хронического гепатита С у больных с нормальными уровнями аминотрансфераз» (Zeuzem и соавт., 2004). Авторы получили следующие важные результаты:

- в группах больных, получавших комбинированную терапию пегинтерфероном-α-2а и

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

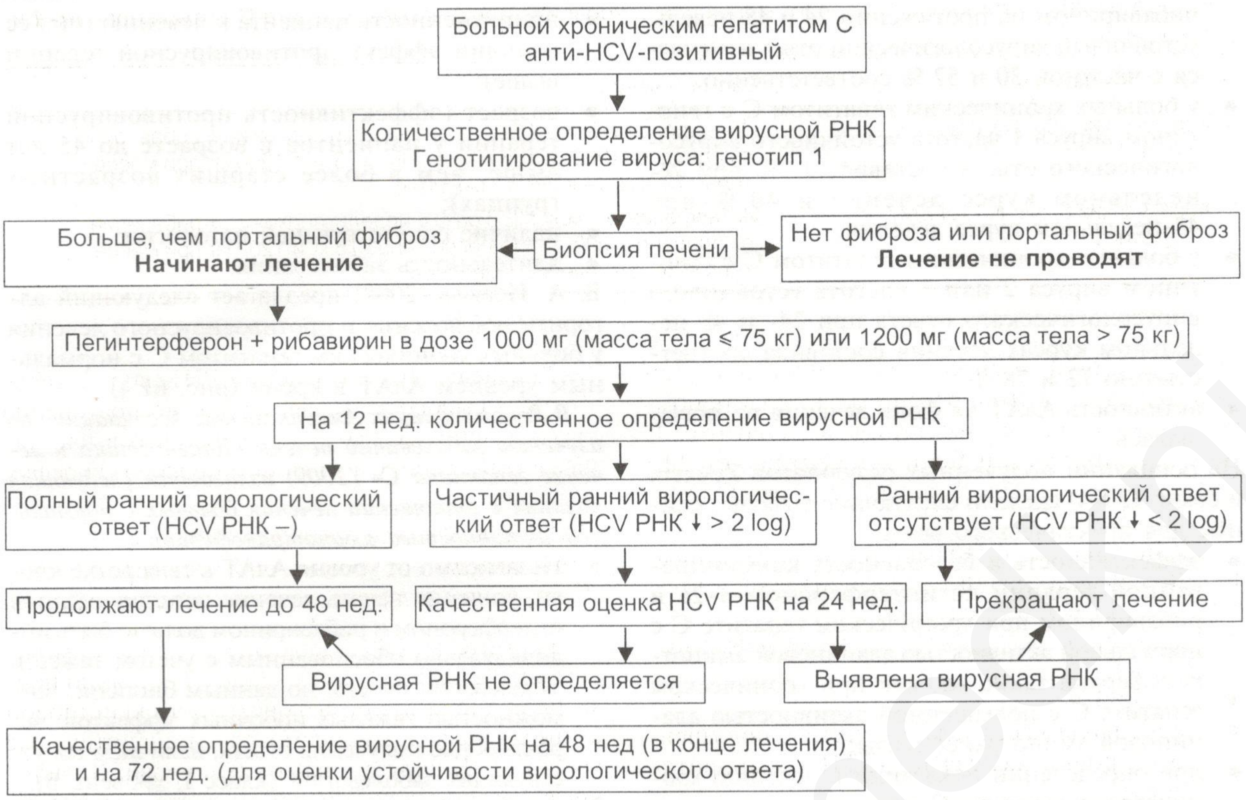


Рис. 61.2. Алгоритм лечения пациентов с хронической HCV-инфекции с генотипом вируса 1 (Рекомендации Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени, 2009).

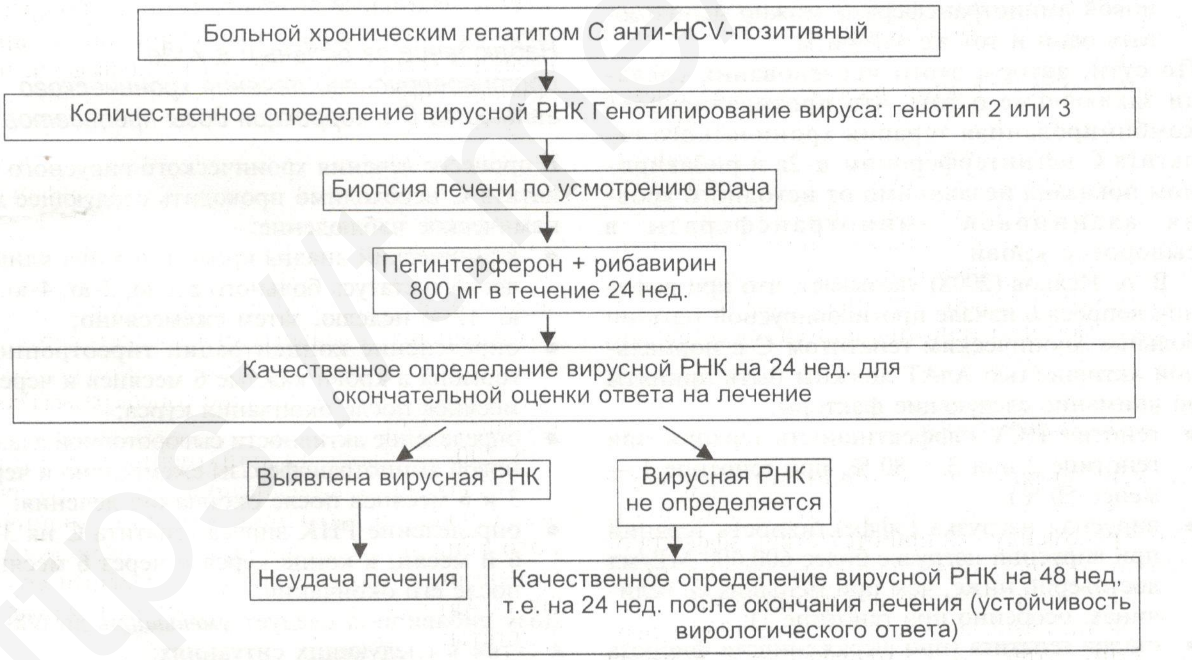


Рис. 61.3. Алгоритм лечения пациентов с хронической HCV-инфекции с генотипом вируса 2 или 3 (Рекомендации Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени, 2009).

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

рибавирином на протяжении 24 и 48 недель, устойчивый вирусологический ответ отмечался с частотой 30 и 52 % соответственно;

- у больных хроническим гепатитом С с генотипом вируса 1 частота устойчивого вирусологического ответа составила 13 % при 24-недельном курсе лечения и 40 % при 48-недельном курсе лечения;
- у больных хроническим гепатитом С с генотипом вируса 2 или 3 частота устойчивого вирусологического ответа при 24- и 48-недельном курсах лечения составила соответственно 72 и 78 %;
- активность АлАТ на фоне лечения не повышалась.

На основании полученных результатов Zeuzem и соавт. (2004) сделали следующие выводы, важные для практического врача:

- эффективность и безопасность комбинированной терапии пегинтерфероном-α-2а и рибавирином при хроническом гепатите С с нормальной активностью аланиновой аминотрансферазы такие же, как при хроническом гепатите С с повышенной активностью аланиновой аминотрансферазы;
- при определении показаний к лечению хронического гепатита С исходную активность аланиновой аминотрансферазы можно не принимать в расчет. При лечении больных хроническим вирусным гепатитом С с нормальной и повышенной активностью аланиновой аминотрансферазы можно использовать один и тот же алгоритм.

По сути, авторы этого исследования сделали заключение о том, что противовирусная комбинированная терапия хронического гепатита С пегинтерфероном-α-2а и рибавирином показана независимо от исходного уровня аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови.

В. А. Исаков (2008) указывает, что при решении вопроса о начале противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С с нормальной активностью АлАТ должны быть приняты во внимание следующие факторы:

- генотип HCV (эффективность терапии при генотипе 2 или 3 — 80 %, при генотипе 1 — менее 50 %);
- вирусная нагрузка (эффективность терапии при вирусной нагрузке более 600,000 МЕ/мл достоверно ниже, чем при меньших ее величинах, особенно при генотипе 1);
- стадия гепатита (при выраженности фиброза печени в 0–1 балл эффективность лечения выше, чем при фиброзе в 3–4 балла);
- приверженность пациента к лечению (при ее наличии эффект противовирусной терапии выше);
- возраст (эффективность противовирусной терапии у пациентов в возрасте до 45 лет выше, чем в более старших возрастных группах);
- наличие сопутствующей патологии;
- длительность заболевания.

В. А. Исаков (2008) предлагает следующий алгоритм наблюдения и противовирусного лечения у больных хроническим гепатитом С с нормальным уровнем АлАТ в крови (рис. 61.4).

В Рекомендациях Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени «Диагностика и лечение гепатита С» (2009) излагается следующая позиция в отношении лечения больных с нормальной активностью аминотрансфераз:

1. Независимо от уровня АлАТ в сыворотке крови, решение начать лечение пегилированным интерфероном и рибавирином должно быть индивидуально обоснованным с учетом тяжести заболевания печени по данным биопсии, возможностью тяжелых побочных эффектов, вероятностью получения ответа, наличием сопутствующих заболеваний (класс I, уровень В).
2. Лечебный режим для больных хроническим вирусным гепатитом С с нормальным уровнем АлАТ должен быть таким же, как для больных с повышенным уровнем сывороточной аланиновой аминотрансферазы (класс I, уровень В).

Наблюдение за больным в ходе противовирусного лечения хронического гепатита С и коррекция дозы препаратов

В процессе лечения хронического вирусного гепатита С необходимо проводить следующее динамическое наблюдение:

- клинический анализ крови и оценка клинического статуса больного в 1-ю, 2-ю, 4-ю, 8-ю, 12-ю неделю, затем ежемесячно;
- определение концентрации тиреотропного гормона в крови каждые 6 месяцев и через 6 месяцев после окончания курса;
- определение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы ежемесячно и через 3 и 6 месяцев после окончания лечения;
- определение РНК вируса гепатита С на 3-й, 6-й месяц, в конце курса и через 6 месяцев после его окончания.

Дозу рибавирина следует *уменьшить* до 600 мг в сутки в следующих ситуациях:

- при снижении гемоглобина крови до величины ниже 100 г/л, но выше 85 г/л при от-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

сутствии при этом в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- при снижении гемоглобина крови в течение любых 4 недель лечения более чем на 20 г/л у больных со стабильным течением заболевания сердечно-сосудистой системы.

Прием рибавирина следует *прекратить* в следующих ситуациях:
- уровень гемоглобина ниже 85 г/л при отсутствии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний;
- уровень гемоглобина ниже 120 г/л у больного со стабильно протекающим заболеванием сердечно-сосудистой системы, несмотря на то, что суточная доза рибавирина была уже снижена до 600 мг.

Коррекция дозы интерферона-α:
- доза уменьшается вдвое при количестве нейтрофильных лейкоцитов в крови меньше 750 в 1 мкл; при количестве нейтрофильных лейкоцитов меньше 500 в 1 мкл лечение интерфероном-α прерывается до тех пор, пока их количество не повысится до величины > 1000 в 1 мкл;
- при количестве тромбоцитов в периферической крови меньше 50000 в 1 мкл доза интерферона-α уменьшается в 2 раза, а при количестве тромбоцитов меньше 25000 в 1 мкл лечение интерфероном-α прекращается;
- при прогрессирующем повышении уровня сывороточной аланиновой аминотрансферазы в ходе лечения интерфероном-α его дозу следует уменьшить вдвое; если же, несмотря на снижение дозы интерферона-α в 2 раза уровень аланиновой аминотрансферазы продолжает увеличиваться или одновременно развивается гипербилирубинемия, или появляются клинические признаки ухудшения течения хронического вирусного гепатита С, лечение интерфероном-α необходимо прекратить.

Наблюдение за больным после завершения курса противовирусной терапии

Через 6 месяцев после окончания курса противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С производится определение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы и уровня РНК вируса гепатита в крови. Если активность аланиновой аминотрансферазы нормальная, а РНК вируса гепатита С в крови не определяется, эффект лечения расценивается как стойкий положительный. При отсутствии стойкого положительного ответа решают вопрос о повторной противовирусной терапии (см. далее).

Новые перспективные направления противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С

Manns и соавт. (2006) сообщают о следующих перспективных направлениях лечения вирусного гепатита С (табл. 61.21). Указанные в таблице препараты проходят клинические испытания, после завершения которых будут сформированы заключения об их применении в клинической практике.

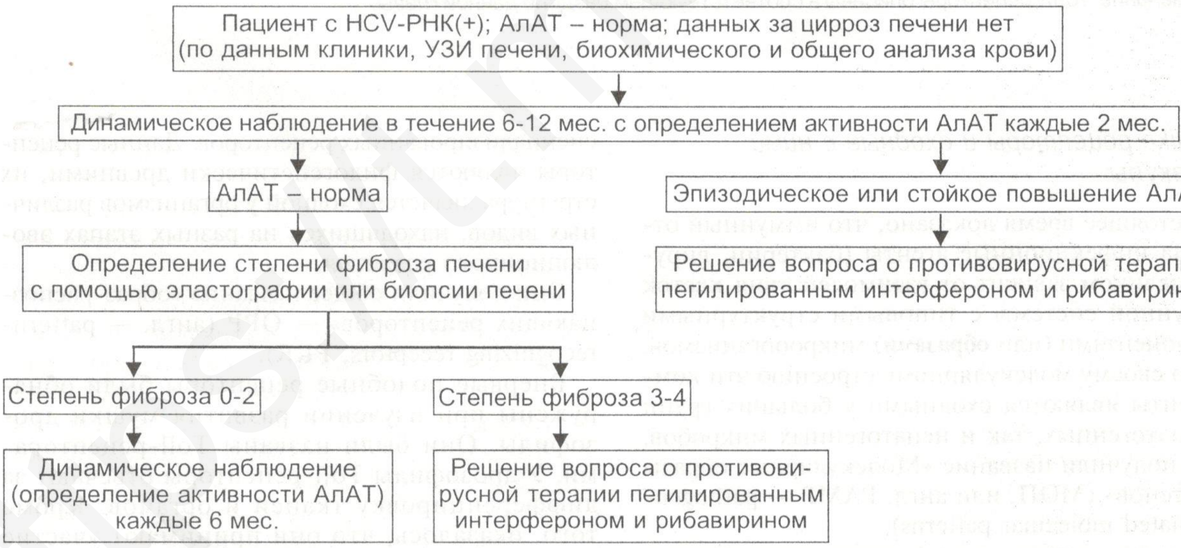


Рис. 61.4. Алгоритм ведения больных хроническим гепатитом С с нормальной активностью аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) (В. А. Исаков, 2008).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.21. Новые перспективные препараты для лечения хронического вирусного гепатита С – «препараты будущего» (Manns и соавт., 2006)

Новые перспективные препараты	Характеристика
Албуферон-альфа (III фаза испытаний)	Интерферон-α-2b, рекомбинантный, соединенный с человеческим альбумином, имеет период полувыведения около 148 часов, вводится с интервалом 2-4 недели. Установлен высокий антивирусный эффект при 1-м генотипе вируса С (результаты II фазы испытаний). В III фазе изучается эффективность комбинированной терапии с рибавирином
Вирамидин (III фаза испытаний)	Пролекарство рибавирина, быстро превращается в рибавирин, в 3 раза дольше задерживается в печени, значительно реже вызывает гемолиз эритроцитов и анемию по сравнению с рибавирином
Ингибиторы протеазы вируса гепатита С (BILN-2061; VX-950; SCH 503034) – I фаза испытаний. Непосредственно снижают репликацию вируса	BILN-2061 оказался более эффективным при генотипе 1 по сравнению с генотипом 3, снижение концентрации РНК вируса в крови отмечается через 2 дня лечения, при лечении остальными – на 14 день
Ингибиторы полимеразы вируса гепатита С – I фаза испытаний препарата R1626; II фаза испытаний препарата NM-283)	Изучается эффективность комбинации с рибавирином. Снижают концентрацию РНК вируса гепатита С к 14 дню лечения. Ингибиторы полимеразы вируса гепатита С подавляют его репликацию
Другие малые молекулы (рибозимы, «антисмысловые молекулы») – I или II фаза испытаний	Обладают прямым антивирусным действием, взаимодействуют с геномом вируса гепатита С или блокируют трансляцию, что ведет к подавлению репликации вируса
Ингибиторы каспаз (IDN-6556) – фаза испытаний I/II	Обладают антифиброгенным эффектом. Уменьшают апоптоз гепатоцитов и активность звездчатых клеток
Агонисты Toll-like-рецепторов (толл-рецепторов) (CpG10101-TLR-9-агонист, ANA-975TLR-7-агонист) – I фаза испытаний	Стимуляция толл-рецепторов* ведет к модуляции иммунного ответа (Th1-субпопуляция) и стимуляции врожденного иммунитета
Терапевтическая вакцинация (E1γ-протеин-вакцина и 1c-41-пептид-вакцина) – фаза испытаний I/II	Стимуляция нарушенного специфического иммунного ответа на вирус гепатита С способствует контролю за репликацией вируса или изменяет естественное течение заболевания (обратное развитие фиброза)

*Примечание: толл-рецепторы описаны в соответствующем разделе данной главы.

Toll-like рецепторы и сходные с ними молекулы

В настоящее время доказано, что иммунный ответ на инфекционные агенты (бактерии, вирусы) целиком зависит от взаимодействия клеток иммунной системы с типовыми структурными компонентами (или **образами**) микроорганизмов.

По своему молекулярному строению эти компоненты являются сходными у больших групп как патогенных, так и непатогенных микробов. Они получили название «Молекулярные образы патогенов» (МОП, или англ. PAMP — pathogen-associated molecular patterns).

В свою очередь, система иммунитета распознает эти образы при помощи нескольких групп специализированных рецепторов. Данные рецепторы являются филогенетически древними, их структура является сходной у организмов различных видов, находящихся на разных этапах эволюционного развития.

Они получили общее название «образ-распознающих рецепторов» — ОРР (англ. — pattern-recognizing receptors, PRR).

Впервые подобные рецепторы были обнаружены при изучении развития мушки дрозофилы. Они были названы Toll-рецепторами. У дрозофилы Toll-рецепторы отвечают за дифференцировку тканей и органов. Кроме того, оказалось, что они принимают участие в защите от инфекций (например, грибковых).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Далее было показано, что сходные рецепторы имеются у высших организмов, в том числе у человека. По аналогии они получили название Toll-подобных рецепторов — Toll-like receptors, TLR. Сравнительно недавно были обнаружены и другие группы рецепторов, участвующие в распознавании образов патогенов. Толл-рецепторы являются трансмембранными протеинами, они участвуют в распознавании микроорганизмов и активируют ответ клеток иммунной системы.

Группа Toll-like рецепторов (TLR)

У человека в настоящее время описано более 10 различных TLR. Они экспрессированы на многих клетках системы иммунитета. Наиболее важные функции они выполняют в системе антигенпредставляющих клеток (АПК) — дендритных клетках, макрофагах, клетках Лангерганса и т. д.

TLR-1 связывает липопептиды различных групп бактерий.

TLR-2 взаимодействует со многими структурными образами патогенных микробов — липотейхоевыми кислотами большинства грамположительных бактерий, липопротеинами боррелий и трепонем (включая возбудителя сифилиса), липопротеинами микобактерий туберкулеза, компонентами клеточных стенок нейссерий, листерий, грибов.

TLR-3 связывается с двухцепочечной РНК вирусов, что является важным для эффективного противовирусного иммунитета.

TLR-4 реагирует с ЛПС-грамотрицательных бактерий (например, энтеробактериями), а также с белками теплового шока.

TLR-5 взаимодействует с бактериальным флагеллином (Н антигеном бактерий).

TLR 7, 8 участвуют в распознавании нуклеиновых кислот вирусов.

TLR-9 связывается с бактериальными ДНК, участвует в распознавании нуклеиновых кислот вирусов.

К настоящему времени описаны новые типы рецепторов (NOD и RP), действующие аналогично рецепторам системы TLR.

Все Toll-like рецепторы играют важнейшую роль в естественном антимикробном иммунитете.

Основной функцией системы TLR является активация клеток иммунной системы после контакта с патогенным биологическим агентом. В частности, связывание структурных образов микробов Toll-подобными рецепторами на антигенпредставляющих дендритных клетках ведет к резкому усилению экспрессии костимуляторных молекул. Появление костимуляторных молекул обеспечивает активацию антигенспецифических Т-лимфоцитов и их дальнейшую пролиферацию и дифференцировку. Без костимуляции Т-клетки, наоборот, переходят в состояние неотвечаемости (анергии) к данному антигену.

Кроме того, взаимодействие образов патогенов с различными TLR ведет к перенаправлению иммунного ответа либо по клеточному, либо по гуморальному пути. Это связано с тем, что активация АПК через разные TLR ведет к продукции комплекса цитокинов, обладающих противоположным действием.

В свою очередь разный цитокиновый профиль стимулирует превращение Т-нулевых лимфоцитов либо в Th1, либо в Th2. Активация Th1 приводит к развитию клеточного воспаления, Th2 направляют иммунный ответ по гуморальному пути, обеспечивая синтез антител.

В частности, активация иммунного ответа через TLR-2 приводит к увеличению синтеза ИЛ-4 и ИЛ-10 с одновременным подавлением синтеза гамма-интерферона. Это обеспечивает активацию Th2 и последующую продукцию антител с одновременным торможением клеточного воспаления.

Наоборот, активация посредством TLR-4 ведет к образованию Th1 и продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 12, всех типов интерферонов, ФНО-альфа).

В настоящее время большое внимание уделяется агонистам TLR-2 (Toll-like рецепторов 7) — они блокируют вирус гепатита С и стимулируют продукцию интерферона.

Лечение амантадином

В настоящее время обсуждается возможность повышения эффективности противовирусной терапии хронического гепатита путем применения в комплексном лечении *амантадина* (ремантадина). Амантадин нарушает транскрипцию вирусной РНК, блокирует мембранный матриксный протеин M_2, который является ионным каналом для эндоцитоза вируса. Амантадин обладает выраженной активностью по отношению к вирусу гриппа. В медицинской литературе имеются сообщения о более высокой частоте вирусологического ответа при лечении хронического вирусного гепатита С комбинацией интерферона-α и амантадина по сравнению с монотерапией интерфероном-α. В 2003 г. Berg и соавт. сообщили о том, что тройная комбинированная терапия (интерферон-α + рибавирин + амантадин) позволила получить устойчивый

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

вирусологический ответ у 8 % больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса С по сравнению с группой больных, получавших лечение интерфероном-α + рибавирин, однако различия оказались статистически недостоверными. Исследования эффективности тройной комбинации противовирусных средств (пегинтерферон + рибавирин + амантадин) в лечении хронического гепатита С продолжаются. Следует отметить, что амантадин способен увеличить длительность интервала QT на ЭКГ и тем самым создать опасность развития пароксизмальной двунаправленной желудочковой тахикардии (типа «пируэт»). В связи с этим лечение амантадином противопоказано при исходном увеличении интервала QT.

Лечение ронколейкином

Препарат содержит в своем составе рекомбинантный интерлейкин-2 и восстанавливает баланс Th1 и Th2, подавляет активность провоспалительных цитокинов, снижает апоптоз гепатоцитов, увеличивает продукцию интерферонов. Назначается преимущественно при противопоказаниях к лечению интерфероном. Ронколейкин вводится внутривенно по 0,5 мг 3 раза в неделю в течение 8 недель (А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, 2001, 2003) переносимость препарата удовлетворительная, возможно повышение температуры тела.

Итоговые рекомендации по противовирусному лечению хронического вирусного гепатита С (рекомендации Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени, 2009 г.)

1. Решение о лечении должно быть индивидуальным и основываться на тяжести заболевания печени, возможности серьезных побочных эффектов, наличии сопутствующих заболеваний и готовности больного к лечению (класс IIa, уровень С).
2. Пациентам, у которых возможно выполнение биопсии, лечение показано при мостовидном фиброзе или компенсированном циррозе печени при отсутствии противопоказаний к лечению (класс I, уровень В).
3. Оптимальным лечением хронического гепатита С является комбинация пегилированного интерферона-альфа и рибавирина (класс I, уровень А).
4. РНК вируса гепатита С должна определяться чувствительным количественным методом в начале лечения или незадолго до него, а также через 12 недель лечения (класс I, уровень А).

Противовирусное лечение гепатита С при генотипе 1 и 4 вируса гепатита С

1. Лечение пегинтерфероном плюс рибавирином должно планироваться на 48 недель, доза пегинтерферона-альфа-2а — 180 мкг подкожно 1 раз в неделю, одновременно применяемого рибавирина — 1000 мг при массе тела ≤ 75 кг и 1200 мг при массе тела > 75 кг; доза пегинтерферона-альфа-2b — 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю вместе с рибавирином (доза рибавирина — 800 мг при массе тела < 65 кг, 1000 мг — 65-85 кг, 1200 мг — 86-105 кг, 1400 мг — > 105 кг (класс I, уровень А).
2. Лечение может быть прекращено у пациентов, которые через 12 недель не достигли раннего вирологического ответа (уменьшение РНК вируса гепатита С < 2 log) (класс I, уровень А).
3. Пациентам, которые не достигли полного раннего вирологического ответа (когда РНК вируса гепатита С не определяется через 12 недель лечения), необходимо провести повторное тестирование через 24 недели и, если РНК вируса гепатита С все равно определяется, лечение следует прекратить (класс I, уровень А).
4. У пациентов с генотипом 1 вируса гепатита С, у которых отмечается замедленный клиренс вируса (результаты теста на РНК вируса гепатита С остаются негативными между 12-й и 24-й неделями), необходимо рассмотреть вопрос о продлении терапии до 72 недель (класс IIa, уровень В).
5. Пациенты с генотипом 1 вируса гепатита С, у которых после 48-72 недель лечения вирус гепатита С не обнаруживается высокочувствительными методами, должны быть повторно обследованы на РНК вируса гепатита С спустя 24 недели для оценки устойчивости вирологического ответа (РНК вируса гепатита С не определяется через 24 недели после окончания лечения) (класс I, уровень А).

Противовирусное лечение гепатита С при генотипе 2 или 3 вируса гепатита С

1. Лечение пегилированным интерфероном плюс рибавирином должно назначаться на 24 недели, рибавирин применяется в дозе 800 мг (класс I, уровень А).
2. Пациенты, которые лечатся постоянно в течение 24 недель и у которых определение РНК вируса гепатита С высокочувствитель-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ным методом дало отрицательный результат, должны быть повторно тестированы на РНК вируса гепатита С спустя 24 недели для оценки устойчивости ответа (класс I, уровень А).

3. Пациенты с С-вирусным циррозом печени, у которых достигнут стойкий вирологический ответ, невзирая на генотип, должны постоянно (через 6-12 месяцев) обследоваться с целью выявления гепатоцеллюлярной карциномы (класс IIa, уровень С).

Повторное противовирусное лечение хронического гепатита С

Вопрос о повторном противовирусном лечении хронического гепатита С приходится решать при отсутствии ответа на первое лечение и при рецидиве.

При отсутствии ответа или частичном ответе на лечение повторное лечение с использованием пегинтерферона и рибавирина позволяет добиться эффекта у 25–40 % больных, резистентных к монотерапии интерфероном-α и у 10 % больных, резистентных к интерферону-α в сочетании с рибавирином (Schiffman и соавт., 2004).

Успех повторного лечения более вероятен при наличии следующих факторов: генотип вируса гепатита С не 1-й, низкая исходная вирусная нагрузка, слабая выраженность фиброза, принадлежность к европеоидной расе. Если больной уже прошел полный курс лечения пегинтерфероном в сочетании с рибавирином, и этот курс оказался неэффективным, повторное лечение этой комбинацией препаратов возможно после получения информированного согласия пациента.

Повторная противовирусная терапия согласно рекомендациям Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени (2009)

1. Не рекомендуется повторное лечение пегинтерфероном плюс рибавирином больных, которые не достигли устойчивого вирологического ответа после первого полного курса аналогичного лечения (пегинтерферон + рибавирин), даже если назначается пегинтерферон другого типа (класс III, уровень С — для давших рецидив; класс III, уровень В — для не ответивших на лечение пациентов).
2. Повторное лечение пегинтерфероном плюс рибавирином может быть рассмотрено у пациентов, не давших ответа, или при рецидиве у тех пациентов, которые ранее лечились непегилированным интерфероном с рибавирином или без него или получали только монотерапию пегинтерфероном, особенно при наличии мостовидного фиброза или цирроза печени (класс IIa, уровень В).
3. Поддерживающая терапия не рекомендуется пациентам с мостовидным фиброзом или циррозом печени, которые не смогли получить первый курс пегинтерферона и рибавирина (класс III, уровень В).

Иммуномодулирующая терапия

В патогенезе хронических вирусных гепатитов большое значение имеют нарушения иммунного статуса больных, особенно в системе клеточного иммунитета. Эти нарушения имеются у всех больных, в связи с чем традиционно обсуждается вопрос о применении в комплексной терапии хронического гепатита иммуномодуляторов — препаратов, способствующих нормализации функции иммунной системы. Как правило, применяются препараты, содержащие биологически активные вещества вилочковой железы — тималин, Т-активин, тимоген, тимозин.

Наиболее перспективным является иммуномодулятор *тимозин-альфа 1*. Это ацетилированный полипептид, получен синтетическим путем и по свойствам своим аналогичен человеческому тимозину. Подробно механизм действия препарата и методика его применения описана выше в разделе «Этиологическое лечение хронического вирусного гепатита В». Однако применять препарат можно при любом варианте вирусного гепатита, как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии с препаратами интерферона.

Препараты тималин, тимоген, Т-активин увеличивают количество Т-лимфоцитов, макрофагов, снижают действие цитотоксических Т-лимфоцитов, повышают функцию Т-лимфоцитов-супрессоров.

Тималин вводится внутримышечно по 10–20 мг 1 раз в день в течение 5–7 дней, повторный курс — через 1–6 месяцев.

Тимоген назначают по 1 мл 0,01 % раствора внутримышечно 1 раз в день в течение 10–14 дней.

Т-активин применяется внутримышечно по 1 мл 0,01 % раствора в течение 10–14 дней. Повторный курс проводится через 1–6 месяцев.

Следует отметить, что в настоящее время лечение тималином, Т-активином, тимогеном применяется редко в связи с низкой эффективностью этих препаратов при хроническом гепатите.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

В последние годы обсуждается возможность применения специфической иммуномодуляции при хроническом вирусном гепатите В. Речь идет о ДНК-вакцинации, то есть введении в организм пациента плазмидной ДНК, которая способна экспрессировать протеины вируса in situ. Вследствие этого наступает стимуляция Т- и В-клеточного иммунного ответа и значительно быстрее наступает сероконверсия, удаление вируса гепатита В из организма происходит быстрее. В настоящее время изучается эффективность вакцины, содержащей Pre-S/S-эпитопы вируса гепатита В. Эта вакцина способна вызывать в меньших дозах более быструю сероконверсию.

Сейчас проводится изучение возможности применения в качестве специфического иммуномодулирующего средства при хроническом вирусном гепатите С терапевтической Е1-вакцины, введение которой в организм больного повышает уровень антител к Е1-протеину вируса гепатита С (гликопротеин Е1 содержится в оболочке вируса), нормализует активность Т-клеточного звена иммунной системы, предполагается возможность более быстрой элиминации вируса и контроля за его репликацией. В настоящее время изучается влияние Е1-вакцины на уровень сывороточной РНК вируса гепатита С и активность аминотрансфераз.

Лечение системных внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов

Системные внепеченочные проявления наблюдаются при хроническом вирусном гепатите В у 10–20 % больных и у 23 % больных хроническим вирусным гепатитом С (С. Д. Подымова, 2005).

Системные проявления при хроническом вирусном гепатите В могут быть обусловлены реакциями гиперчувствительности замедленного типа или преимущественно иммунокомплексным механизмом (т. е. воздействием иммунных комплексов, состоящих из антигенов вирусов и антител к ним). Возможно сочетание реакции гиперчувствительности замедленного типа и иммунокомплексной патологии. Может иметь также значение способность вируса гепатита реплицироваться вне печени, в частности, в клетках поджелудочной железы, почек, половых желез, надпочечников, щитовидной железы, лимфоидной системы и моноцитах, а также развитие аутоиммунных реакций.

У больных хроническим вирусным гепатитом В могут быть следующие *системные проявления:*

- поражение суставов (полиартралгии, полиартрит, описано развитие ревматоидного артрита с системными проявлениями);
- гломерулонефрит (морфологические варианты мембранозный, мембранозно-пролиферативный, IgA-нефропатия);
- тубулоинтерстициальный нефрит;
- узелковый периартериит и другие системные васкулиты;
- папулезный акродерматит (болезнь Джанотти) — проявляется симметричной макулопапулезной эритематозной сыпью на ногах, ягодицах, предплечьях, нередко лимфаденопатией;
- синдром Шегрена;
- фиброзирующий альвеолит;
- панкреатит;
- аутоиммунный тиреоидит;
- дистальная миодистрофия.

Внепеченочные проявления при хроническом вирусном гепатите С обусловлены отложением в тканях иммунных комплексов, образованием аутоантител, активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления, способностью вируса гепатита С реплицироваться вне печени.

Основными внепеченочными проявлениями хронического вирусного гепатита С являются:

- смешанная криоглобулинемия;
- появление в крови различных аутоантител (к гладкой мускулатуре, к тиреоглобулину, печеночно-почечным микросомам, антинуклеарные антитела), что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом;
- лейкоцитокластический васкулит:
- мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит;
- В-клеточная лимфома;
- плазмоцитома;
- аутоиммунный тиреоидит;
- синдром Шегрена;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- красный плоский лишай;
- поздняя кожная порфирия;
- системные васкулиты (узелковый периартериит, синдром Чарджа-Стросса, синдром Бехчета, гигантоклеточный (височный) артериит);
- гипопластическая анемия.

Лечение внепеченочных проявлений хронических гепатитов В и С может представлять значительные трудности и не всегда бывает успешным.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.22. Лечение узелкового периартериита, ассоциированного с HBV-инфекцией (Н. А. Мухин, 2005)

Лечебные мероприятия	Методика применения
Глюкокортикоиды	1-7 дни – преднизолон 1 мг/кг/сут; 8 день – преднизолон 0,5 мг/кг/сут; 9 день – преднизолон 0,25 мг/кг/сут; далее – ежедневно уменьшение дозы наполовину. При тяжелых формах лечение целесообразно начинать с внутривенной инфузии метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней (пульс-терапия).
Плазмаферез	1-3 неделя – 3 сеанса плазмафереза в неделю; 4 и 5 – 2 сеанса плазмафереза в неделю; 6 неделя и до клинического выздоровления – 1 сеанс плазмафереза в неделю. Объем эксфузии – 60 мл/кг. Сеансы плазмафереза должны быть обязательно прекращены, если достигнута сероконверсия.
Противовирусная терапия	С 7 дня и до достижения сероконверсии (или в течение максимум 25 недель) ламивудин 100 мг в сутки внутрь в один прием вечером до еды, после сеансов плазмафереза. Доза должна быть скорректирована при наличии почечной недостаточности

Примечание: рекомендуемое очень быстрое снижение дозы преднизолона и полная его отмена возможны только при условии продолжения плазмафереза. Если проведение плазмафереза по указанной методике почему-либо невозможно, необходимо более продолжительное применение высоких доз преднизолона и более медленный темп снижения дозы и отмены преднизолона.

Лечение системных внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита В

Наиболее значимыми внепеченочными проявлениями хронического вирусного гепатита В являются системные васкулиты (обычно узелковый периартериит) и гломерулонефрит. По данным Д. Т. Абдурахманова (2005), узелковый периартериит наблюдается у 2 % больных хроническим вирусным гепатитом В, патогенез его связан с отложением и/или образованием в сосудистой стенке иммунных комплексов, содержащих антигены вируса гепатита В. Поражаются обычно сосуды среднего калибра.

Лечение узелкового периартериита при хроническом гепатите В

Лечение узелкового периартериита при хроническом гепатите В имеет свои особенности. Дело в том, что длительная глюкокортикоидная и цитостатическая терапия, применяемая при обычном, невирусиндуцированном узелковом периартериите, способствует сохранению активной репликации вируса гепатита В при HBV-ассоциированном узелковом периартериите и, следовательно, увеличивает риск развития цирроза печени и других осложнений хронического гепатита В.

В настоящее время для лечения узелкового периартериита, ассоциированного с HBV-инфекцией, предлагается применять противовирусные средства (причем предпочтение отдается ламивудину, который, в отличие от интерферона-α, не обладает иммуностимулирующим эффектом) в сочетании с плазмаферезом.

Схема лечения узелкового периартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В, представлена в табл. 61.22.

При чрезвычайно тяжелом течении васкулита с выраженными проявлениями висцерита возможно применение цитостатических средств, обычно циклофосфамида.

Лечение гломерулонефрита при хроническом вирусном гепатите В

В настоящее время общепринятой является точка зрения о том, что лечение гломерулонефрита, ассоциированного с инфекцией вируса гепатита В, глюкокортикоидами и другими иммунодепрессантами неэффективно и даже может ухудшить течение гломерулонефрита. Основным методом лечения хронического гломерулонефрита является комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита В (интерферон-α или пегилированный интерферон-α + ламивудин), так как эрадикация вируса гепатита В или снижение ви-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.23. Лечение криоглобулинемического васкулита при хроническом вирусном гепатите С (Т. М. Игнатова, 2005)

Виды терапии	Варианты лечения
Этиотропная терапия	Интерферон-α, рибавирин
Патогенетическая терапия	• Глюкокортикостероиды и цитостатики (циклофосфамид, микофенолата мофетил) • Плазмаферез • Моноклональные антитела к CD20+ B-лимфоцитов – ритуксимаб • Другие препараты и методы лечения - нестероидные противовоспалительные средства - алпростадил - пентоксифиллин - периферические вазодилататоры - гипоаллергенная диета - местное лечение

ремии значительно улучшает течение гломерулонефрита. Однако в острой стадии поражения почек (острый нефритический или острый нефротический синдром) и особенно при быстром развитии почечной недостаточности возможно применение иммуносупрессивной терапии с последующей отменой и назначением в дальнейшем противовирусной терапии. Противовирусная терапия наиболее эффективна при мембранозном гломерулонефрите.

При других внепеченочных проявлениях хронического вирусного гепатита В этиотропная противовирусная терапия может привести к значительному уменьшению их выраженности. Если внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита В обусловлены преимущественно аутоиммунным механизмом развития, может быть более оправдано монолечение ламивудином, не оказывающим иммуностимулирующего влияния, в отличие от интерферона-α.

Следует отметить, что у некоторых больных хроническим вирусным гепатитом В внепеченочные проявления могут оказаться чрезвычайно выражены, что обусловлено высокой активностью иммунных механизмов, в том числе аутоиммунных. В этой ситуации допустимо и даже целесообразно проведение коротких курсов глюкокортикостероидной терапии, иногда — даже в сочетании с ламивудином (Т. Игнатова, 2002).

Лечение системных внепеченочных проявлений при хроническом вирусном гепатите С

Внепеченочные проявления у подавляющего большинства больных хроническим вирусным гепатитом С обусловлены преимущественно васкулитом и смешанной криоглобулинемией, обусловленной избыточным синтезом криоглобулинов при С-вирусной инфекции. Основными клиническими проявлениями криоглобулинемического васкулита являются слабость, артралгии, кожные васкулитные симптомы (сосудистая пурпура, крапивница, язвенно-некротический ангиит), поражения мышц, периферическая полинейропатия; синдром Рейно; мезангиокапиллярный криоглобулинемический гломерулонефрит; легочный васкулит, поражение сосудов головного мозга, желудочно-кишечного тракта, коронарных артерий.

Лечение криоглобулинемического васкулита, обусловленного инфекцией вируса гепатита С

Основные методы лечения приведены в табл. 61.23.

В настоящее время принято считать, что противовирусная терапия является методом выбора при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с инфекцией вирусом гепатита С, потому что эрадикация вируса (то есть устранение этиологического фактора) может привести к стойкой ремиссии васкулита. Методика противовирусной терапии изложена выше. Следует, однако, отметить, что эффективность противовирусного лечения при криоглобулинемическом васкулите меньшая, чем при хроническом вирусном гепатите С в целом. Наибольшая эффективность противовирусной терапии отмечается при начальных проявлениях криоглобулинемического васкулита. При выраженном васкулите часто приходится проводить более длительную противовирусную терапию (18–24 месяца) по сравнению с хроническим вирусным гепатитом С без васкулита. При высокой активности и генерализованном характере поражений при криоглобулинеми-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ческом васкулите необходимо проводить лечение иммунодепрессантами (глюкокортикостероиды, циклофосфамид) и плазмаферезом. После снижения активности воспалительного процесса применяют противовирусную терапию.

Целесообразно привести рекомендации по дифференцированной терапии криоглобулинемического васкулита при хроническом вирусном гепатите С:

- триада Мельтцера (сосудистая пурпура, артралгии, слабость) — комбинированная противовирусная терапия (эффективность велика, риск обострений низкий);
- синдром Рейно, артриты, язвенно-некротический ангиит, периферическая (дистальная) сенсорно-моторная полинейропатия, криоглобулинемический гломерулонефрит с низкой активностью — комбинированная противовирусная терапия длительно, до 18–24 лет (эффективность противовирусной терапии ниже);
- генерализованный васкулит, криоглобулинемический гломерулонефрит с высокой активностью и быстро прогрессирующий — иммуносупрессивная терапия, плазмаферез, после снижения активности — противовирусная терапия.

При узелковом полиартериите, который может развиваться при хроническом вирусном гепатите С, последовательно применяются иммуносупрессивная терапия и противовирусная терапия. Этиологическую противовирусную терапию присоединяют при значительном снижении активности васкулита под влиянием имунодепрессантов и обычно после их отмены. В целом, лечение узелкового полиартериита при хроническом вирусном гепатите С аналогично лечению узелкового полиартериита при хроническом вирусном гепатите В.

Лечение гломерулонефрита при хроническом вирусном гепатите С

Наиболее часто встречающимися вариантами гломерулонефрита при хроническом вирусном гепатите С являются:

- мезангиокапиллярный гломерулонефрит (криоглобулинемический и некриоглобулинемический);
- диффузный пролиферативно-экссудативный гломерулонефрит;
- мембранозный гломерулонефрит.

Значительно реже встречаются следующие варианты гломерулонефритов:

- болезнь минимальных изменений;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- IgA-нефропатия;
- фибриллярный гломерулонефрит;
- иммунотактоидный гломерулонефрит.

Основным типом поражения почек при хронической вирусной С-инфекции является криоглобулинемический гломерулонефрит.

Основой лечения гломерулонефрита при хроническом вирусном гепатите С является этиологическая противовирусная терапия. После стойкой элиминации вируса гепатита С достигается ремиссия патологического процесса в почках. Однако тяжелое поражение почек, высокая активность гломерулонефрита являются показанием к проведению глюкокортикостероидной терапии с последующим подключением противовирусной терапии вслед за отменой глюкокортикоидов после купирования высокой активности процесса.

Лечение больных с хроническим заболеванием почек

В настоящее время сформулирована концепция о хронической болезни почек, согласно которой под этим понимают любое поражение почек, продолжающееся более 3-х месяцев.

1. Все больные с хронической болезнью почек с ожидаемой заместительной терапией, а именно гемодиализом или пересадкой почек, перед лечением должны быть обследованы на вирусный гепатит С (класс I, уровень В).
2. Принятие решения о выполнении биопсии печени у пациентов с болезнью почек должно быть индивидуальным, основанным на клинической оценке необходимости лечения и тяжести заболевания печени (класс IIa, уровень С).
3. Лицам с хроническим гепатитом С и легкой степенью хронической болезни почек (СКФ > 60 мл/мин) может быть назначена такая же комбинированная противовирусная терапия, как и при отсутствии заболевания почек (класс IIa, уровень С).
4. Лица с хроническим вирусным гепатитом С и тяжелой степенью поражения почек, не находящиеся на гемодиализе, могут лечиться уменьшенными дозами интерферонов (альфа-2а — 135 мкг/нед, альфа-2b — 1 мкг/кг/нед) и рибавирином (200-800 мг/день) с тщательным мониторингом за побочными эффектами (класс IIa, уровень С).
5. У пациентов, находящихся на гемодиализе, лечение хронического вирусного гепатита С может проводиться или стандартным интерфероном (2а или 2b) в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.24. Лечение в зависимости от стадии хронической болезни почек

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин на 1,73 м²)	Рекомендуемое лечение
1	Признаки поражения почек с нормальной или увеличенной СКФ	ε 90	A
2	Поражение почек с небольшим снижением СКФ	60-90	A
3	Умеренное снижение СКФ	30-59	B
4	Тяжелое снижение СКФ	15-29	B
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15	B
5Д	Гемодиализ или перитонеальный диализ		C

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; А – рутинная комбинированная терапия, применяемая при вирусном гепатите; В – пегинтерферон-альфа-2b 1 мкг/кг п/к 1 раз в неделю или пегинтерферон-альфа-2а 135 мкг/кг п/к 1 раз в неделю плюс рибавирин 200-800 мг в день (в 2 приема), начиная с низкой дозы и постепенно ее увеличивая; С – спорно: стандартный интерферон (2а или 2b) 3 млн ЕД 3 раза в неделю или пегинтерферон-альфа-2b 1 мкг/кг/нед или пегинтерферон-альфа-2а 135 мкг/кг/нед ± рибавирин с заметным снижением дневной дозы.

или уменьшенной дозой пегилированного интерферона (2а — 135 мкг/нед или 2b — 1 мкг/кг/нед) (класс IIa, уровень С). Рибавирин может быть применен в комбинации с интерфероном в заметно сниженных дневных дозах с тщательным мониторированием анемии и других побочных эффектов (класс IIb, уровень С).

6. Лечение не рекомендуется пациентам с хроническим вирусным гепатитом С, которым произведена пересадка почек, если только у них не развивается фиброзирующий холестатический гепатит (класс III, уровень С).
7. Пациентам с криоглобулинемией и слабой или умеренно выраженной протеинурией и медленно прогрессирующей болезнью почек может быть проведено лечение или стандартным интерфероном, или уменьшенными дозами пегилированного интерферона-альфа и рибавирином (класс IIa, уровень С).
8. Пациентам с криоглобулинемией и заметной протеинурией с доказанной прогрессирующей болезнью почек или с острой вспышкой (атакой) криоглобулинемии может быть проведено лечение ритуксимабом, циклофосфамидом плюс метилпреднизолон или плазмаферез. После затихания острого процесса проводится базисная терапия интерфероном.

Лечение хронической болезни почек при хроническом вирусном гепатите С представлена также в таблице 61.24.

Лечение неходжкинской В-клеточной лимфомы при хроническом вирусном гепатите С

Этиологическая связь В-клеточных лимфом с вирусом гепатита С установлена у 1/3 больных. Лимфома развивается в сроки от 4 до 10 лет у 6–28 % больных со смешанной криоглобулинемией при хроническом вирусном гепатите С (Л. В. Козловская, 2005).

При лимфоме с низкой степенью злокачественности ремиссия достигается проведением противовирусной терапии, при высокой степени злокачественности лимфомы противовирусная терапия комбинируется с химиотерапией.

Лечение тромбоцитопении при хроническом вирусном гепатите С

Тромбоцитопения при хроническом вирусном гепатите С обусловлена иммунными механизмами, а также возможной репликацией вируса непосредственно в костном мозге в клетках-предшественницах гемопоэза. Основной метод лечения тромбоцитопении — противовирусная терапия, особенно при резистентности к глюкокортикостероидам.

Однако следует помнить о том, что интерферон-α может усугубить тромбоцитопению, поэтому при резко выраженной тромбоцитопении целесообразно провести лечение глюкокортикостероидами и затем при увеличении количества тромбоцитов подключить противовирусное лечение. При этом лучше использовать рибавирин. Следует заметить, что существует и другая точка зрения о том, что при тромбоцитопенической пурпуре должна проводиться иммуносупрессивная терапия, а лечение интерфероном противопоказано.

Лечение хронического гепатита С с преобладанием аутоиммунных нарушений

Развитие выраженных аутоиммунных реакций при хроническом вирусном гепатите С наиболее

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

характерно для молодых женщин. При этой форме заболевания отмечаются внепеченочные проявления, высокая активность аланиновой аминотрансферазы в крови и повышенные титры антител к печеночно-почечному микросомальному антигену, к гладкой мускулатуре, а также антинукленарных антител.

В биоптатах печени имеются яркие признаки некроза гепатоцитов и разной степени выраженности воспалительные инфильтраты с плазматическими клетками. Больных с вышеизложенными особенностями аутоиммунных нарушений, как правило, лечат иммунодепрессантами (глюкокортикоидами, цитостатиками).

Пациенты мужского пола, старшего возраста, без внепеченочных проявлений, с низкими титрами аутоантител, как правило, лечатся интерфероном или комбинированной противовирусной терапией (препараты интерферона-α и рибавирин).

Лечение хронического вирусного гепатита С, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом

Известно, что лечение препаратами интерферона индуцирует образование аутоантител к щитовидной железе и развитие или прогрессирование аутоиммунного тиреоидита. Поэтому перед началом противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С следует проверить содержание в крови антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину, а также свободного тироксина и тиреотропного гормона. При наличии аутоиммунного тиреоидита и субклинического гипотиреоза (высокие титры антител к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину, нормальный уровень в крови свободного тироксина, высокое содержание тиреотропного гормона) формально лечение интерфероном хронического гепатита С проводить нецелесообразно, так как это усугубит течение аутоиммунного тиреоидита и будет способствовать развитию клинически выраженного гипотиреоза. В этой ситуации следует обсудить все «за» и «против» противовирусной комбинированной терапии хронического вирусного гепатита С. Если все-таки имеется больше данных за необходимость проведения противовирусного лечения с включением интерферона, необходимо это лечение проводить, так как в прогностическом плане хроническая вирус-С-инфекция значительно более серьезна, а развившийся гипотиреоз можно хорошо компенсировать пожизненным приемом препаратов тироксина. Можно проводить противовирусную терапию лишь рибавирином, но эффективность ее ниже. Выше было указано, что золотым стандартом лечения хронического вирусного гепатита С является комбинированное лечение пегилированным интерфероном-α и рибавирином. При наличии у больного хроническим вирусным гепатитом С аутоиммунного тиреоидита с клинически выраженным гипотиреозом лечение интерфероном-α можно проводить, потому что лечение препаратами тироксина будет продолжаться пожизненно, независимо от применения интерферона.

Гепатопротекторная, метаболическая и коферментная терапия. Системная энзимотерапия

Лекарственные средства, приведенные в этом разделе, не играют ведущую роль в лечении хронического вирусного гепатита, но поскольку они способны улучшать функциональное состояние печени, их можно рекомендовать для лечения этой патологии. Следует отметить, что большинство из представленных препаратов применяются вне фазы репликации вируса, то есть, по сути, тогда, когда отсутствует высокая активность воспалительного процесса в печени. Особенного внимания заслуживают препараты урсодезоксихолевой кислоты и гепатопротекторы.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевая кислота в организме человека синтезируется в печени из продуктов окисления хенодезоксихолевой кислоты. В норме содержание урсодезоксихолевой кислоты составляет всего лишь 5 % от общего количества желчных кислот.

Установлено, что урсодезоксихолевая кислота обладает цитопротективным влиянием на гепатоциты и холангиоциты, что объясняется следующими механизмами действия:

- предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что блокирует активацию каспаз и апоптоз (запрограммированную клеточную смерть) гепатоцитов;
- включение в мембрану гепатоцитов и улучшение вследствие этого текучести фосфолипидного слоя, что стабилизирует структуры гепатоцитов и холангиоцитов, защищает их от влияния различных повреждающих факторов;
- иммуномодулирующее действие (снижение продукции провоспалительных цито-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

кинов, интерлейкинов 1, 2, 6, γ-интерферона; уменьшение входящих в состав иммунных комплексов IgM и аутоантител; снижение экспрессии на гепатоцитах антигенов гистосовместимости I и II классов; подавление активации цитотоксических Т-лимфоцитов; нормализация соотношений CD4/CD8 — иммунокомпетентных клеток; угнетение иммунопатологических реакций);

- уменьшение концентрации в желчи токсичных для гепатоцитов желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.);
- стимуляция выведения токсичных желчных кислот через кишечник;
- растворение желчных камней (см. раздел «Лечение калькулезного холецистита»);
- уменьшение активности перекисного окисления липидов в печени и усиление антиоксидантной защиты.

Вышеуказанные свойства урсодезоксихолевой кислоты послужили основанием для применения ее не только в лечении желчнокаменной болезни, снндрома холестаза, но и в лечении хронических вирусных гепатитов, первичного склерозирующего холангита, стеатоза печени.

Урсодезоксихолевая кислота выпускается в виде препаратов *урсосан, урсофальк* в капсулах по 0,25 г. холудексан – по 0,3 г. Препарат принимается внутрь в суточной дозе 12–15 мг/кг (можно в 1 прием на ночь) в течение нескольких месяцев до 2 лет. В ходе лечения нормализуются уровни билирубина, аминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы, холестерина, иммуноглобулинов в крови. Одновременно при хроническом вирусном гепатите уменьшается выраженность морфологических изменений в печени.

Переносимость препаратов урсодезоксихолевой кислоты хорошая, но могут встречаться следующие *побочные явления*:

- головная боль;
- диспепсические явления, тошнота, рвота, метеоризм, диарея;
- протеинурия, интерстициальный нефрит, повышение содержания в крови креатинина;
- тахикардия, колебания артериального давления;
- очень редко лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

В ходе лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты целесообразно контролировать общий анализ крови, уровень в крови аминотрансфераз, креатинина.

Существует мнение о том, что урсодезоксихолевая кислота увеличивает эффективность противовирусного лечения интерфероном-α, но с этим мнением не все согласны.

Гепатопротекторы

Гепатопротекторы — группа препаратов, стабилизирующих мембраны гепатоцитов, улучшающих их функциональное состояние и повышающих устойчивость к различным патологическим гепатотропным воздействиям.

Эссенциале — комплексный препарат, содержащий эссенциальные (необходимые) фосфолипиды — диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты, ненасыщенные жирные кислоты (линолевую, линоленовую, олеиновую), а также витамины пиридоксин, цианкобаламин, никотинамид, пантотеновую кислоту. Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами в структуре мембран гепатоцитов и их органелл. В препарате эссенциале эссенциальные фосфолипиды представлены в виде веществ, легко усваивающихся гепатоцитами и быстро включающихся в мембраны гепатоцитов.

В целом комплексный препарат эссенциале оказывает следующее влияние на печень:

- стабилизирует мембраны гепатоцитов и их органелл;
- восстанавливает фосфолипидзависимые энергетические системы;
- способствует регенерации гепатоцитов;
- оказывает нормализующее влияние на метаболизм липидов, белков и дезинтоксикационную функцию печени;
- стабилизирует физико-химические свойства печени;
- уменьшает выраженность перекисного окисления липидов и повреждающего влияния свободных радикалов и перекисей на гепатоциты.

Выпускается эссенциале в капсулах (*эссенциале форте*), содержащих 300 мг «эссенциальных» фосфолипидов, по 6 мг тиамина, рибофлавина, пиридоксина, α-токоферола ацетата, 6 мкг цианкобаламина, 30 мг никотинамида, а также в ампулах по 5 мл, в которых содержится 250 мг «эссенциальных» фосфолиплидов, 2,5 мг пиридоксина гидрохлорида, 10 мг цианкобаламина, 2,5 мг никотинамида и 1,5 мг пантотената кальция.

Рекомендуется применять в первые 10–12 дней по 10 мл эссенциале внутривенно на собственной крови пациента 1 раз в день и одновременно внутрь по 1–2 капсулы 3 раза в день, в последующем лечение продолжается лишь приемом эссенциале внутрь по 1–2 капсулы 3 раза в день в течение 1–2 месяцев. Можно проводить лечение эссенциале лишь приемом капсул

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

внутрь, без предварительного введения препарата внутривенно.

Под влиянием лечения эссенциале уменьшается синдром цитолиза гепатоцитов и аминотрансферазная активность сыворотки крови.

Лечение эссенциале можно сочетать с противовирусной терапией.

Эссенциале Н — выпускается в капсулах по 300 мг и в ампулах по 5 мл для внутривенных вливаний (содержание эссенциальных фосфолипидов в ампуле 250 мг). В отличие от эссенциале, содержит лишь эссенциальные фосфолипиды и не содержит витамины.

Принимают внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Продолжительность перорального применения эссенциале Н около 3 месяцев, в течение последнего месяца можно принимать поддерживающую дозу — 1 капсула 3 раза в сутки. При необходимости курс лечения можно продлить свыше 3 месяцев или снова его повторить.

Методика комбинированного внутривенного и перорального применения аналогична вышеизложенной методике лечения препаратом эссенциале.

Переносимость эссенциале и эссенциале Н хорошая, иногда (очень редко) наблюдаются диарея, аллергические реакции.

Эссливер форте — выпускается в капсулах, содержащих 300 мг эссенциальных фосфолипидов, витаминов B_1, B_2, B_6 по 6 мг, витамина B_{12} 6 мкг, токоферола ацетата 6 мг, никотинамида 30 мг. Применяется внутрь по 2 капсулы 2—3 раза в день во время еды, продолжительность лечения не менее 3 месяцев.

Препараты эссенциале при выраженном синдроме холестаза применять не следует.

Легалон (силимарин, силибор) — препарат, содержащий действующие вещества растения расторопши пятнистой. Из плодов этого растения в 1969 г. выделили группу флавоноидов с гепатотропным действием, которую назвали *силимарин*. В последующем из силимарина было выделено три отдельных изомерных соединения: силибинин, силидианин и силикристин. Легалон является суммарным препаратом, содержащим силимарин, силибинин и экстракт плодов расторопши.

Легалон выпускается в виде драже, содержащих 70 мг силимарина, и в виде капсул, содержащих 140 мг силимарина.

Легалон обладает многосторонним влиянием на печень:

- оказывает антиоксидантный эффект (ингибирует перекисное окисление липидов и повреждающее влияние свободных радикалов и перекисей на гепатоциты);
- стабилизирует мембрану гепатоцитов;
- стимулирует синтез белка в гепатоцитах;
- нормализует обмен фосфолипидов в гепатоцитах;
- проявляет иммуномодулирующий эффект (тормозит образование цитотоксических Т-лимфоцитов).

Драже и капсулы легалона принимают внутрь, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости. Для лечения тяжелых поражений печени назначают легалон-140 по 1 капсуле 3 раза в день в течение 4—6 недель, в менее тяжелых случаях — по 1 драже (70 мг) 3 раза в день.

Переносимость легалона хорошая, лишь в редких случаях возможны побочные эффекты (диарея, аллергические реакции).

Карсил — силимарин в драже по 35 мг. Применяется внутрь по 2—3 драже 3 раза в день в течение 4—6 недель.

Катерген (цианиданол) — относится к группе природных флавоноидов, по химической структуре и механизму действия близок к силимарину, получен из акации индийской. Выпускается в таблетках по 0,5 г и применяется внутрь во время еды или после еды 3 раза в день в течение 2—3 месяцев.

Гепатофальк — комбинированный растительный препарат, содержащий экстракты расторопши пятнистой, чистотела большого, турмерика яванского. Основными активными веществами являются силибилин (гепатопротектор), хелидонин (обладает спазмолитическим и желчегонным действием), куркумин (обладает желчегонным, противовоспалительным, антибактериальным действием).

Гепатофальк назначается при тяжелом течении хронического гепатита по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 недель, затем по 1 капсуле 3 раза в день. При легкой форме заболевания препарат принимают по 1 таблетке 3 раза в день. Общая продолжительность лечения составляет 1—3 месяца, при необходимости можно повторить курс лечения через 1—3 месяца.

Переносимость препарата хорошая, в редких случаях бывают диарея и ощущение дискомфорта в эпигастрии.

Гепатофальк противопоказан при механической желтухе и эмпиеме желчного пузыря. Следует соблюдать осторожность при выраженном обострении хронического гепатита.

Фосфоглив — комплексный препарат, содержащий компоненты растительного происхождения: фосфолипид фосфатидилхолин из сои и соль глицирризиновой кислоты из корня лакрицы. Препарат обладает теми же эффектами, которые

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

присущи эссенциале и применяется внутрь по 1–2 капсулы 3 раза в день в течение 30 дней. Нецелесообразно назначать фосфоглив при выраженном обострении хронического гепатита.

Гепабене — комбинированный препарат, содержащий активные вещества двух растений — расторопши (силимарин) и дымянки (фумария). Благодаря силимарину препарат оказывает антиоксидантное и мембраностабилизирующее влияние на гепатоциты, проявляет в определенной степени антифибротическое и иммуномодулирующее действие, а также антигепатотоксический эффект. С фумарией связаны дополнительные эффекты препарата: желчегонный, холекинетический, спазмолитический действие и уменьшение литогенных свойств желчи. Гепабене можно применять при хроническом гепатите по 1–2 капсулы 3 раза в сутки. Однако следует помнить, что препарат противопоказан при остром гепатите, остром воспалении желчевыводящих путей и выраженном обострении хронического гепатита.

Необходимо подчеркнуть, что гепатопротекторы, содержащие растительные желчегонные средства, не должны применяться при высокой активности хронического гепатита.

Гепатосан — гепатопротектор, выпускается в капсулах, содержащих 0,2 г сублимационно высушенных, функционально активных гепатоцитов свиньи.

Обладает следующими свойствами:

- детоксикационный эффект (обусловлен сорбцией и выведением из кишечника токсинов, высокомолекулярных летучих жирных кислот и их изомеров — валериановой, изовалериановой, капроновой, изокапроновой, а также короткоцепочечных жирных кислот);
- адсорбирующий эффект (задержка всасывания метаболитов толстокишечной микрофлоры);
- биосинтетическое действие (наличие в препарате 17 аминокислот способствует устранению их дефицита и синтезу белка);
- мембраностабилизирующее влияние на гепатоциты (включение в мембраны гепатоцитов больных фосфолипидов, содержащихся в препарате; связывание токсинов микросомальными ферментами и цитохромоксидазами гепатоцитов свиньи и, следовательно, защита гепатоцитов пациента от повреждающего действия токсинов);
- улучшение обезвреживающей функции гепатоцитов больного в связи с увеличением в них концентрации глютатиона;
- подавление фиброгенеза в печени.

Л. В. Гладских и соавт. (2005) изучали эффективность лечения гепатосаном больных хроническими вирусными гепатитами в сравнении с лечением другими гепатопротекторами силимарином, эссенциале и урсодезоксихолевой кислотой. Авторы установили, что лечение больных хроническими вирусными гепатитами гепатосаном привело к положительной динамике аланиновой аминотрансферазы (снижение на 60 %), показателей холестаза (снижение на 70 %), значительному субъективному улучшению, причем полученные изменения были значительно более выражены по сравнению с группами больных, получавших лечение другими препаратами. К 3–4 неделе лечения гепатосаном у 70–90 % больных наступала полная или неполная ремиссия. Особенно эффективным было лечение гепатосаном в суточной дозе 1,2 г (2 капсулы по 0,2 г 3 раза в день). Авторы исследования подчеркивают хорошую переносимость гепатосана, отсутствие побочных эффектов, высокую его эффективность в коррекции цитолитического и холестатического синдромов и считают целесообразным включение гепатосана в комплексную терапию хронических вирусных гепатитов. Допустимые суточные дозы препарата 0,8–1,2 г.

«Лаеннек» — специальным образом очищенный гидролизат плаценты человека. Для производства препарата использован метод молекулярного фракционирования, поэтому в конечном продукте содержатся лишь вещества с молекулярной массой от 200 до 100,000 дальтон. Эти вещества следующие:

- факторы роста: инсулиноподобный фактор роста гепатоцитов, фибробластов, эпидермальный фактор роста;
- цитокины — интерлейкины 1, 2, 3, 4, эритропоэтин, интерферон;
- низкомолекулярные пептиды;
- нуклеиновые и органические кислоты;
- нуклеозиды;
- аминокислоты;
- гликозаминогликаны (глюкуроновая кислота, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат);
- витамины B_1, B_2, B_3, PP, C, D.

Препарат оказывает гепатопротекторное действие, что обусловлено следующими механизмами:

- фактор роста гепатоцитов восстанавливает клетки печени;
- нуклеиновые и органические кислоты, а также нуклеозиды усиливают синтез белка гепатоцитами;
- витамины обеспечивают антиоксидантный эффект и тем самым стабилизируют мембраны гепатоцитов;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- ингибирование фиброза в печени.

Лаеннек применяется в комплексной терапии острого и хронического вирусного гепатита, цирроза печени, алкогольного и неалкогольного жирового гепатоза.

Кроме того, лаеннек применяется в косметологии (улучшает состояние кожи), в дерматологии (при псориазе, атопическом дерматите, алопеции), а также для повышения работоспособности и нормализации половой функции.

Препарат выпускается в ампулах, содержащих 2 мл раствора для инъекций. Лаеннек вводится внутривенно капельно (4 мл в 500 мл 5% раствора глюкозы) 1 раз в сутки в течение 14 дней.

По данным О. Н. Минушкина (2009), длительное лечение лаеннеком больных хроническим вирусным гепатитом С (в течение 3-6 месяцев) увеличивает элиминацию вируса гепатита С и уменьшает побочные эффекты противовирусной терапии. Переносимость лаеннека хорошая.

Следует отметить, что эффективность лечения больных хроническим гепатитом гепатопротекторами не изучалась с позиций доказательной медицины.

Средства, улучшающие метаболизм гепатоцитов

Окончательно эффект этих препаратов при хроническом вирусном гепатите не доказан. Однако, учитывая способность метаболических препаратов улучшать функциональное состояние гепатоцитов, различные авторы рекомендуют их применять при хроническом вирусном гепатите. Так, С. Д. Подымова (2005) рекомендует применение при хроническом вирусном гепатите в репликативной фазе *α-липоевой кислоты* (тиоктацида, берлитиона). Это вещество обладает антиоксидантным эффектом (т. е. тормозит процессы перекисного окисления липидов в гепатоцитах), гепатопротективным действием, значительно улучшает функциональную способность гепатоцитов.

α-Липоевая кислота (тиоктацид) выпускается в таблетках по 600 мг и применяется внутрь по 600 мг 1 раз в день в течение 3–4 недель. Существует также ампульная форма препарата тиоктацида объемом 24 мл, в которой содержится 600 мг α-липоевой кислоты. При значительном нарушении функционального состояния печени можно вводить препарат внутривенно капельно (600 мг тиоктацида растворяют в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида) 1 раз в день в течение 2 недель, затем продолжают прием препарата внутрь. Курс лечения α-липоевой кислотой продолжается 1–2 месяца.

В. Г. Радченко и соавт. (2005) указывают на возможность применения *рибоксина* (инозин, инозин-F), который является предшественником АТФ, стимулирует синтез нуклеотидов, повышает активность ферментов цикла Кребса. Применяется внутрь по 2 таблетки по 0,2 г 3 раза в день в течение 1 месяца или вводится внутривенно по 10 мл 2 % раствора 1–2 раза в день в течение 10–12 дней. Рибоксин противопоказан при подагре.

Положительное влияние на метаболизм гепатоцитов оказывает также *пиридоксальфосфат* — кофермент витамина B_6, который участвует в декарбоксилировании аминокислот триптофана, метионина, улучшает липидный обмен. Назначается внутрь по 0,01–0,04 г 3 раза в день после еды или внутримышечно по 0,01 г 3 раза в день. Продолжительность лечения составляет 20–30 дней.

Фосфаден (аденозинмонофосфат, аденил) — фрагмент АТФ, улучшает окислительно-восстановительные процессы в гепатоцитах, применяется внутрь по 0,025–0,05 г 3 раза в день в течение 25–30 дней.

В комплексной терапии хронического гепатита, в том числе вирусного, положительную роль играет применение *поливитаминных сбалансированных комплексов* (дуовит, олиговит и др.), которые положительно влияют на функциональное состояние гепатоцитов.

Эффективность лечения хронического гепатита метаболическими препаратами с позиций доказательной медицины не изучалась.

Системная энзимотерапия

Метод системной энзимотерапии не является общепринятым методом лечения хронических вирусных гепатитов. Этот метод не изучен детально в гепатологии и упоминается здесь как один из возможных в лечении хронических вирусных гепатитов в связи с механизмами действия препаратов энзимной терапии.

Метод системной энзимной терапии основан на комплексном воздействии смесей гидролитических ферментов растительного и животного происхождения. Установлены следующие эффекты системной энзимотерапии:

- противовоспалительный;
- противоотечный;
- иммуномодулирующий (протеолитические ферменты способны воздействовать на компоненты иммунопатологических процессов и уменьшать выраженность иммунного воспаления);
- фибринолитический;
- вторично аналгетический.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Эти особенности действия энзимной терапии послужили основанием для ее применения в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов. Системная энзимная терапия применяется также при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, атопическом дерматите, при лечении антибиотиками (для усиления их действия) и при ряде других заболеваний.

Имеются положительные данные о результатах лечения хронического вирусного гепатита С, сопоставимые с эффектом противовирусной терапии (Srauder и соавт., 1997).

Препаратами системной энзимной терапии являются *вобэнзим* и *флогэнзим*.

Вобэнзим выпускается в таблетках, 1 таблетка содержит:

- панкреатин 100 мг (345-Prot. Eur. Pharm. ЕД)
- папаин 45 мг (90 F.I.P. ЕД)
- бромелаин 45 мг (225 F.I.P. ЕД)
- трипсин 24 мг (360 F.I.P. ЕД)
- химотрипсин 1 мг (300 F.I.P. ЕД)
- амилаза 10 мг (50 F.I.P. ЕД)
- липаза 10 мг (34 F.I.P. ЕД)
- рутин 50 мг.

F.I.P. ЕД — единицы Federation International Pharmaceutical.

Prot.Eur.Pharma ЕД — протеолитические единицы Европейской фармакопеи.

Принимают вобэнзим внутрь за 30 минут до еды, запивая стаканом воды, по 5—10 таблеток 3 раза в день в течение 2—3 месяцев.

Переносимость препарата хорошая, в редких случаях наблюдаются аллергические реакции.

Флогэнзим выпускается в таблетках, имеющих следующий состав:

- бромелаин 90 мг (450 F.I.P. ЕД)
- трипсин 48 мг (720 F.I.P. ЕД)
- рутозид (рутин) 100 мг.

Препарат принимают до еды, запивая стаканом воды, по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3—6 месяцев. При приеме флогэнзима возможны диспепсические явления, метеоризм.

Дезинтоксикационная терапия

Дезинтоксикационная терапия проводится при высокой активности хронического вирусного гепатита. С целью дезинтоксикации применяют внутривенные капельные вливания изотонического раствора натрия хлорида, 5 % раствора глюкозы, раствора Рингера. Общее количество вводимых растворов колеблется от 2 до 2,5 л в зависимости от выраженности интоксикации, величины суточного диуреза и уровня центрального венозного давления. В последние годы для дезинтоксикации широко применяется *реамберин*. Препарат содержит натрия сукцинат (1,5 %), магния хлорид (0,012 %), калия хлорид (0,03 %), натрия хлорид (0,6 %), а также N-(1-дезокси-α-глюцитол1-)-n-метиламмоний. Вводится внутривенно капельно по 400—800 мл в сутки со скоростью не более 90 капель в 1 минуту (4—5 мл/мин). В тяжелых случаях можно добавить к 400 мл реамберина рибоксин (20 мл 2 % раствора), рибофлавин (2 мл 1 % раствора) и глюкозу (40 мл 40 % раствора). Курс лечения состоит из 5—10 внутривенных капельных вливаний реамберина.

Лечение хронического аутоиммунного гепатита

Хронический аутоиммунный гепатит — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, выраженной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови разнообразных аутоантител (В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, 2009).

Как указывает Leuschner (2001), частота аутоиммунного гепатита в Европе составляет 0,1—1,9 случаев на 100 000 населения в год, распространенность — 2,2—17 больных на 100 000 жителей. Больные аутоиммунным гепатитом составляют 20 % всех больных хроническим гепатитом. Чаще болеют женщины. Имеется два пика заболеваемости: первый — в возрасте 10—30 лет, второй — в постменопаузе.

В зависимости от спектра циркулирующих в крови аутоантител выделяют 3 типа аутоиммунного гепатита.

Аутоиммунный гепатит 1 типа

1 тип характеризуется циркуляцией в крови антинуклеарных антител (они выявляются у 80 % больных) и/или антител к гладкой мускулатуре (обнаруживаются у 50—70 % больных), а также атипичных антинейтрофильных цитоплазматических антител р-типа (у 50—60 % больных) и отличается хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию.

Аутоиммунный гепатит 2 типа

2 тип отличается обнаружением в сыворотке крови антител к микросомам печени и почек 1 типа в 100 % случаев, иногда в сочетании с антителами к микросомам печени и почек 3 типа и антителами к печеночному цитозольно-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.25. Критерии диагностики аутоиммунного гепатита

Признаки	Определенный диагноз
Гистология	Перипортальный или перисептальный гепатит умеренной или выраженной активности в сочетании с лобулярным компонентом или ступенчатыми некрозами или без них, но без поражения желчных капилляров, оформленных гранулем или других изменений, указывающих на определенную этиологию
Биохимические изменения	Любое повышение активности аминотрансфераз, особенно без существенного повышения активности щелочной фосфатазы. Нормальные уровни α-антитрипсина, меди и церулоплазмина
Сывороточные антитела	Титры антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре или антител к микросомам печени и почек более 1:80. Более низкие титры, особенно антител к микросомам печени и почек, могут иметь значение у детей. Отсутствие антимитохондриальных антител
Сывороточные иммуноглобулины	Сывороточные иммуноглобулины или γ-глобулины или IgG более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы
Вирусы	Отсутствие маркеров вирусов гепатита A, B, C
Другие этиологические факторы	Потребление алкоголя менее 25 г/сут. Отсутствие в анамнезе приема гепатотоксичных препаратов

му протеину; в ряде случаев выявляются антитела к антигенам щитовидной железы и париетальным клеткам желудка. Заболевание протекает более быстро, характерна быстрая трансформация в цирроз печени, прогноз менее благоприятный по сравнению с 1 типом аутоиммунного гепатита.

Аутоиммунный гепатит 3 типа

3 тип характеризуется наличием в сыворотке крови антител к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическому антигену; вместе с тем почти в 75 % случаев выявляются антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела, в связи с чем сейчас многие гепатологи не считают 3 тип аутоиммунного гепатита самостоятельным, а рассматривают его как вариант аутоиммунного гепатита 1 типа.

Очень важно провести точную диагностику аутоиммунного гепатита, прежде чем приступить к лечению иммунодепрессантами.

В 1999 г. Международная группа по аутоиммунному гепатиту разработала критерии его диагностики (табл. 61.25), а также предложила балльную систему диагностики этого заболевания (табл. 61.26).

Лечебная программа при аутоиммунном гепатите включает следующие направления:

1. Лечебный режим. Лечебное питание.
2. Иммунодепрессантная терапия.
3. Коферментная, метаболическая, гепатопротекторная и дезинтоксикационная терапия.
4. Трансплантация печени.

Лечебный режим и лечебное питание

Лечебный режим и лечебное питание при аутоиммунном гепатите в целом аналогичны описанным в разделе «Лечение хронического вирусного гепатита».

Иммунодепрессантная терапия

Иммунодепрессантная терапия является патогенетически обоснованной при хроническом аутоиммунном гепатите и, конечно, занимает основное место в лечебной программе этого заболевания.

В настоящее время в лечении аутоиммунного гепатита применяются следующие иммунодепрессанты:

- гормональные иммунодепрессанты (преднизолон, локально действующий глюкокортикоид будесонид);
- негормональные иммунодепрессанты:
 - азатиоприн (имуран);
 - циклоспорин;
 - такролимус;
 - микофенолата мофетил.

Из всех перечисленных иммунодепрессантных препаратов наиболее широко применяются преднизолон и азатиоприн.

Патогенетическое лечение иммунодепрессантами следует начинать при определенных показаниях, то есть, по сути, тогда, когда целесообразность, польза, необходимость применения иммунодепрессантов несомненно превышают риск развития побочных реакций.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 61.26. Балльная система диагностики аутоиммунного гепатита

Признаки	Баллы
Женский пол	+2
Отношение ЩФ/АлАТ	
• > 3,0	-2
• < 3,0	+2
• 1,0-1,5	+1
• <1,0	0
Уровень сывороточных общих глобулинов, γ-глобулинов или IgG	
• выше нормы больше, чем в 2 раза	+3
• выше нормы в 1,5-2 раза	+2
• выше нормы в 1,0-1,5 раза	+1
• ниже нормы	0
Титры сывороточных антител антинуклеарных, к гладкой мускулатуре, к микросомам печени и почек 1 типа:	
• >1:80	+3
• 1:80	+2
• 1:40	+1
• <1:40	0
Маркеры вирусов гепатита (HBsAg, анти-HAV-IgM, анти-HCV, HCV-PHK; при отсутствии этих маркеров, но при подозрении на вирусную этиологию гепатита могут быть произведены исследования на маркеры других гепатотропных вирусов)	
• положительные	-3
• отрицательные	+3
Прием гепатотоксичных лекарственных препаратов	
• да	-4
• нет	+1
Гемотрансфузии в анамнезе	
• да	-2
• нет	+1
Употребление алкоголя	
<25 г/сут	+2
>60 г/сут	-2
Другие аутоиммунные заболевания у больного или его родственников I степени родства	+2
Гаплотип HLA DR3 или DR4	+1
Обнаружение в сыворотке крови других аутоантител	
• наличие антимитохондриальных антител	-4
• обнаружение у больных специфических печеночных аутоантител (к растворимому антигену печени, к асиалогликопротеиновому рецептору мембраны гепатоцитов, к полипептидам мембраны гепатоцитов, к протеину печени и поджелудочной железы) при отсутствии антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, к микросомам печени и почек 1 типа – к цитохрому P450 2D6	+2
Гистологическая картина печени	
• хронический активный гепатит со ступенчатыми некрозами, поражением долек и мостовидными некрозами	+3
• только ступенчатые некрозы	+2
• лимфоплазмоклеточные инфильтраты	+1
• розеткообразование гепатоцитов	+1
• поражение желчных протоков	-3
• отсутствие гистологических признаков вышеперечисленных	-5
• признаки другой этиологии	-3
Ответ на лечение глюкокортикоидами:	
• полный	+2
• частичный	0
• отсутствие	-2
• обострение	-3
Сумма баллов, определяющая диагноз	
До лечения:	
• определенный аутоиммунный гепатит	>15
• вероятный аутоиммунный гепатит	10-15
После лечения:	
• определенный аутоиммунный гепатит	>17
• вероятный аутоиммунный гепатит	12-17

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

В настоящее время различают абсолютные и относительные показания к патогенетическому лечению аутоиммунного гепатита, то есть к применению иммунодепрессантов.

Абсолютные показания к лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами

(В. Т. Ивашкин, 2005; С. Д. Подымова, 2005; Leuschner, 2001).

- Выраженная клиническая симптоматика, тяжелое, неуклонно прогрессирующее течение заболевания;
- активность в сыворотке крови аланиновой аминотрансферазы увеличена в 10 и более раз по сравнению с нормой;
- увеличение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы в 5 раз или более по сравнению с нормой и одновременно двукратное увеличение γ-глобулинов по сравнению с нормой;
- наличие мостовидных или мультилобулярных некрозов в биоптатах печени.

Относительные показания к лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами

- Умеренно выраженная клиническая симптоматика аутоиммунного гепатита или даже ее отсутствие;
- увеличение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы в 3–9 раз по сравнению с нормой;
- увеличение содержания γ-глобулинов в крови менее чем в 2 раза по сравнению с нормой;
- наличие перипортального гепатита по данным гистологического исследования биоптатов печени.

Противопоказания к лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами

- Бессимптомное течение хронического аутоиммунного гепатита с небольшими изменениями лабораторных показателей;
- активность сывороточной аланиновой аминотрансферазы увеличена менее чем в 3 раза по сравнению с нормой;
- наличие гистологической картины портального гепатита по данным биопсии печени;
- выраженная цитопения.

Как уже указывалось, наиболее широко применяемыми при лечении аутоиммунного гепатита антидепрессантами являются *глюкокортикостероиды* или *метилпреднизолон* (прежде всего преднизолон) и *азатиоприн* (имуран).

Глюкокортикостероиды обладают следующими *механизмами действия*:

- повышение активности Т-лимфоцитов-супрессоров с последующим снижением продукции аутоантител и выраженности аутоиммунных реакций, направленных против гепатоцитов;
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов и простагландинов;
- стабилизация лизосомальных мембран и уменьшение выхода из лизосом протеолитических ферментов, повреждающих гепатоциты;
- торможение активности фиброгенеза в печени.

Азатиоприн (имуран) — производное 6-меркаптопурина, является конкурентным антагонистом гипоксантина. Азатиоприн оказывает иммунодепрессантное и цитостатическое действие, нарушая синтез нуклеиновых кислот и пролиферативные процессы. В конечном итоге азатиоприн подавляет активность пролиферирующего клона иммунокомпетентных клеток, снижает уровень В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов, тем самым активно тормозит аутоиммунные реакции, направленные против гепатоцитов.

Методика лечения хронического аутоиммунного гепатита глюкокортикостероидами

При лечении аутоиммунного гепатита глюкокортикостероидами применяется монотерапия (обычно преднизолоном или метилпреднизолоном) или комбинированная терапия (обычно преднизолоном и азатиоприном).

При назначении глюкокортикостероидов учитывается степень активности воспалительного процесса в печени (С. Д. Подымова, 2005; З. Г. Апросина, 2005).

Лечение аутоиммунного гепатита с выраженной активностью воспалительного процесса

О выраженной активности воспаления говорит 10-кратное повышение активности сывороточной аланиновой аминотрансферазы, мостовидные и/или мультилобулярные некрозы в биоптатах печени.

Монотерапия преднизолоном проводится по следующей схеме (указаны суточные дозы):

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

1 неделя — 60 мг; 2 неделя — 40 мг; 3 неделя — 30 мг; 4 неделя — 30 мг; 5 неделя и далее — 20 мг (поддерживающая доза).

В некоторых случаях в последующем очень постепенно удается снизить поддерживающую дозу преднизолона до 15 мг и даже до 10 мг в сутки, снижение дозы должно проводиться медленно (приблизительно 1,5–5 мг в 1–2 недели.

Leuschner (2001) предлагает применять монотерапию преднизолоном следующим образом:
1 неделя — 60 мг/сут;
2 неделя — 40 мг/сут;
3 неделя — 30 мг/сут;
4 неделя — 25 мг/сут;
5 неделя — 20 мг/сут;
6 неделя — 15 мг/сут.

Поддерживающая доза через 6 недель — 8–10 мг/сут.

Очередное снижение дозы следует проводить под контролем общего состояния больного, общего анализа крови, уровня сывороточной аланиновой аминотрансферазы и γ-глобулинов.

Другие глюкокортикоидные препараты применяются реже, но если их все-таки решено применить, то необходимо исходить из следующих *эквивалентов*:

5 мг преднизолона (1 таблетка) = 4 мг метилпреднизолона или метипреда, медрола (1 таблетка) = 4 мг триамцинолона (1 таблетка) = 0,75 мг дексаметазона (1,5 таблетки).

Триамцинолон и дексаметазон применяются редко в связи с более выраженными побочными эффектами при длительном лечении, в частности, с более частым развитием стероидной миопатии, диспластического кушингоидного ожирения.

Удобно проводить глюкокортикостероидную терапию аутоиммунного гепатита препаратами метилпреднизолона — медролом в таблетках по 16 мг (1 таблетка соответствует 4 таблеткам метилпреднизолона по 4 мг) или 32 мг (1 таблетка соответствует 8 таблеткам метилпреднизолона по 4 мг).

Абсолютных противопоказаний к глюкокортикоидной терапии при аутоиммунном гепатите не существует. Относительными противопоказаниями к монотерапии преднизолоном считаются постменопауза, остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, кушингоидный синдром, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Комбинированная терапия аутоиммунного гепатита с высокой активностью преднизолоном и азатиоприном

1 неделя — преднизолон 30 мг/сут + азатиоприн 100 мг/сут.
2 неделя — преднизолон 20 мг/сут + азатиоприн 50 мг/сут.
3 неделя — преднизолон 15 мг/сут + азатиоприн 50 мгсут.
4 неделя — преднизолон 15 мг/сут + азатиоприн 50 мг/сут.
Далее — поддерживающая доза 10 мг/сут преднизолона + 50 мг/сут азатиоприна.

Противопоказаниями к комбинированной схеме являются беременность, цитопения, злокачественные новообразования, непереносимость азатиоприна.

Лечение аутоиммунного гепатита со средней степенью активности

Лечение может проводиться преднизолоном в виде монотерапии или сочетанием преднизолона и азатиоприна.

З. Г. Апросина (2005), С. Д. Подымова (2005) предлагают следующие схемы терапии:

- монотерапия преднизолоном: начальная суточная доза преднизолона составляет 30–40 мг, длительность применения этой дозы составляет 4–10 недель, затем производится постепенное снижение до поддерживающей дозы 15–10 мг (в ряде случаев удается постепенно снизить поддерживающую дозу до 5 мг);
- комбинированная терапия преднизолоном и азатиоприном: ежесуточно применяется преднизолон в дозе 15–20 мг в сочетании с азатиоприном в дозе 50–100 мг с постепенным снижением доз препаратов до поддерживающих: преднизолона до 5–10 мг, азатиоприна — до 25–50 мг.

Снижение дозы преднизолона следует производить медленно под контролем показателей аланиновой аминотрансферазы, γ-глобулина и других показателей активности воспалительного процесса на 2,5 мг каждые 1–2 недели до поддерживающей дозы.

Установлено, что как монотерапия преднизолоном, так и комбинированная терапия преднизолоном и азатиоприном являются одинаково эффективными при лечении аутоиммунного гепатита с высокой и средней степенью активности. Монотерапия преднизолоном особенно показана молодым женщинам, желающим в дальнейшем иметь детей. Однако при комбинированной терапии значительно реже наблюдаются побочные эффекты преднизолона по сравнению с монотерапией. Более того, при развитии побочных эффектов глюкокортикоидной терапии добавление азатиоприна позволяет снизить дозу глюкокортикоидов.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Очень важным аспектом лечения аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами является длительная поддерживающая терапия. Она продолжается в течение 2 лет, а у некоторых больных в течение 6 лет и даже пожизненно.

По наблюдениям С. Д. Подымовой (2005), клиническое улучшение при лечении иммунодепрессантами развивается у большинства больных уже в первые недели лечения, биохимическая ремиссия — у 3/4 больных к концу первого года, полная клинико-лабораторно-гистологическая ремиссия отмечается у 2/3 больных спустя 2 года.

К сожалению, у 20 % больных иммунодепрессантная терапия оказывается неэффективной, а у 15 % больных наступает улучшение в ходе лечения, но полная ремиссия с нормализацией гистологической картина биоптатов печени или уменьшение воспалительных изменений в биоптатах до минимальных не достигаются.

И все же иммунодепрессантная терапия — большое достижение в лечении хронического аутоиммунного гепатита. Leuschner (2001) указывает, что 10-летняя выживаемость больных при лечении иммунодепрессантами составляет 90 %, а до применения иммунодепрессантной терапии она не превышала 10 %.

В ходе лечения глюкокортикоидами и азатиоприном необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больным не только с целью контроля за эффективностью лечения, но и для своевременного выявления побочных эффектов применяемых препаратов.

Побочными эффектами глюкокортикостероидов являются: эрозии и язвы гастродуоденальной зоны; артериальная гипертензия; развитие стероидного сахарного диабета (особенно у предрасположенных к нему лиц); кушингоидное ожирение; остеопороз; миопатия; повышенная предрасположенность к инфекционно-воспалительным процессам; развитие синдрома отмены при быстром снижении суточной дозы глюкокортикоидов, особенно при длительном их применении (синдром отмены проявляется ухудшением общего состояния, выраженной слабостью, рвотой, падением артериального давления, обострением аутоиммунного гепатита). Синдром отмены обусловлен развитием недостаточности коры надпочечников (она угнетается при длительном применении глюкокортикостероидов) и усилением аутоиммунных реакций. Комбинированная терапия глюкокортикостероидами и азатиоприном значительно реже приводит к развитию синдрома отмены и других побочных эффектов глюкокортикостероидов, так как позволяет применять их в меньших дозах по сравнению с монотерапией.

Побочными эффектами азатиоприна являются: цитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); диспепсические явления (тошнота, рвота); лекарственная лихорадка; кожная сыпь; миалгии и артралгии; острая почечная недостаточность; интерстициальный пневмонит; алопеция; возможность развития злокачественных заболеваний при длительном применении; повышение уровня билирубина в крови.

Однако следует отметить, что указанные побочные эффекты развиваются не всегда и не у всех больных. Принято считать, что азатиоприн является наименее токсичным по сравнению с другими иммунодепрессантами. Особое внимание при лечении азатиоприном следует обращать на возможность развития цитопении, ее частота может достигать 2 %. Однако генерализованного (тотального) угнетения кроветворения при лечении азатиоприном практически не бывает. Наиболее характерно изолированное снижение количества лейкоцитов, в первую очередь, нейтрофилов. При снижении количества лейкоцитов в периферической крови до 4,0–3,0 × 19^9/л препарат необходимо отменить.

Тромбоцитопения при лечении азатиоприном наблюдается редко. В целом лечение азатиоприном хорошо переносят около 80–90 % больных.

Лечение аутоиммунного гепатита другими иммунодепрессантами

Лечение будесонидом

Будесонид является локально действующим глюкокортикоидным препаратом. Подробно о будесониде (буденофальке) см. в главе «Лечение болезни Крона». Будесонид выпускается в капсулах по 3 мг с микросферами, устойчивыми к действию желудочного сока, растворяется и всасывается в кишечнике. По сравнению с обычными системными глюкокортикостероидами будесонид обладает следующими *преимуществами*:

- высокая относительная аффинность к глюкокортикостероидным рецепторам (у преднизолона она составляет 16, у будесонида 845);
- выраженный эффект первого прохождения через печень, достигающий 90 %;
- низкая системная биодоступность;
- превращение в различные метаболиты глюкокортикоидов, аффинность которых составляет лишь 0,1–0,01 от показателей исходного препарата;
- высокая местная глюкокортикоидная активность и незначительно выраженная системная токсичность.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

В настоящее время окончательно не выяснен вопрос о лечении аутоиммунного гепатита будесонидом. Предварительные результаты его применения при аутоиммунном гепатите уже имеются.

Leuschner (2001) сообщает, что будесонид, назначавшийся в течение 6 недель 13 больным, приводил к достоверному снижению уровня трансаминаз и IgG, при этом уровень кортизола в крови оставался нормальным, что свидетельствовало об отсутствии угнетения надпочечников. В последующем эти результаты были подтверждены наблюдениями над 12 пациентами с аутоиммунным гепатитом, которые получали будесонид в суточной дозе 9 мг, что способствовало наступлению ремиссии без побочных эффектов глюкокортикостероидов. Изучение возможности лечить аутоиммунный гепатит будесонидом продолжается.

Лечение циклоспорином А

Циклоспорин А выделен из гриба *Tolypocadium inflatum* и применяется в клинической практике с 1978 г. Препарат связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, образовавшийся комплекс ингибирует кальциневрин, что приводит к подавлению транскрипционной активности генов цитокинов, прежде всего ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, CD40L, ГМ КСФ, ФНОα, ИФН-γ. Вследствие блокирования этих цитокинов подавляется активность Т-лимфоцитов, т. е. Т-клеточного иммунного ответа.

Циклоспорин (сандиммун неорал) широко применяется в качестве иммунодепрессанта после трансплантации печени и при ряде аутоиммунных заболеваний.

Эффективность применения циклоспорина А при аутоиммунном гепатите окончательно не установлена и продолжает изучаться. Согласно данным Alvarez и соавт. (1999), лечение аутоиммунного гепатита у детей циклоспорином приводит к достижению ремиссии. Leuschner (2001) приводит данные о том, что у пациентов с резистентными формами аутоиммунного гепатита 1 типа циклоспорин уменьшал выраженность клинических симптомов и улучшал лабораторные показатели функции печени, а также благоприятно влиял на гистологическую картину печени. Кроме того, циклоспорин А способствует поддержанию ремиссии заболевания до тех пор, пока поддерживается его терапевтическая концентрация в крови.

Как указывает Krawitt (2006), циклоспорин А может применяться для лечения аутоиммунного гепатита у взрослых и детей при рефрактерности к лечению преднизолоном и азатиоприном. Не исключена возможность лечения аутоиммунного гепатита комбинацией циклоспорина, преднизолона и азатиоприна. Окончательно методика лечения циклоспорином А при аутоиммунном гепатите не определена. Целесообразно применять средние терапевтические дозы 3–6 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (выпускается в капсулах по 10, 20, 50, 100 мг) или 75–500 мг 2 раза в сутки внутрь. Длительность лечения должна быть не менее 3 месяцев. Если в течение этого срока не достигнут терапевтический эффект, лечение следует прекратить.

Во время лечения циклоспорином возможно развитие *побочных эффектов*, среди которых наиболее значимыми являются:

- нефропатия (часто бессимптомная);
- интерстициальный фиброз почек с клубочковой атрофией;
- гематурия;
- артериальная гипертензия;
- аллергические реакции;
- анемия, тромбоцитопения.

Лечение аутоиммунного гепатита такролимусом

Такролимус относится к группе антибиотиков-макролидов, иммунодепрессантный эффект обусловлен, как и у циклоспорина А, влиянием на Т-клеточное звено иммунитета. Такролимус блокирует активность Т-хелперов, продукцию интерлейкина-2 путем ингибирования кальциневрина. Применяется, прежде всего, при трансплантации печени и почек для профилактики реакций отторжения. Иммунодепрессивный эффект такролимуса превосходит аналогичный эффект циклоспорина в 10–200 раз. В лечении аутоиммунного гепатита такролимус пока применяется редко. Leuschner (2001) указывает, что применение такролимуса в дозе 3 мг 2 раза в сутки у 21 больного аутоиммунным гепатитом способствовало более быстрому достижению ремиссии. Побочные эффекты при использовании указанной дозы такролимуса практически отсутствовали. Однако помнить о побочных эффектах такролимуса целесообразно, они аналогичны побочным эффектам циклоспорина А. В настоящее время формируется точка зрения, что такролимус показан при аутоиммунном гепатите, резистентном к лечению преднизолоном и азатиоприном. Однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение аутоиммунного гепатита мофетилом микофенолата

Мофетил микофенолата — иммунодепрессант со следующими механизмами действия:

- ингибирует фермент инозин-монофосфатдегидрогеназу, необходимый для синтеза гуанозина, что сопровождается нарушением пролиферации В- и Т-лимфоцитов в ответ на митогенную и аллоспецифическую стимуляцию;
- угнетает образование антител В-лимфоцитами.

Исследования, посвященные применению мофетила микофенолата при аутоиммунном гепатите, немногочисленны. Krawitz (2006), Richardson и соавт. (2000) указывают, что его можно применять при рефрактерности к лечению преднизолоном и азатиоприном или при развитии непереносимости азатиоприна и других цитостатиков. В ряде случаев мофетил микофенолата может быть использован в поддерживающей терапии вместо азатиоприна, а также в качестве альтернативы циклоспорину и такролимусу, особенно у больных с аллергической реакцией на них.

Препаратом мофетила микофенолата является *селлсепт*, который выпускают в капсулах по 0,25 г и таблетках по 0,5 г. Средняя суточная доза мофетила микофенолата 1000 мг 2 раза.

При лечении мофетилом микофенолата возможны следующие *побочные реакции*:

- лейкопения, тромбоцитопения, анемия;
- некроз почечных канальцев, гематурия, альбуминурия, дизурия;
- нарушения сердечного ритма, перепады артериального давления;
- диспепсические явления, язвенный стоматит, гингивит;
- нарушения сна, депрессия;
- обменные нарушения, гипергликемия, гиперурикемия, гиперхолестеринемия.

Следует отметить, что при лечении циклоспорином А, такролимусом, мофетилом микофенолата отмечается повышенная частота развития злокачественных опухолей, прежде всего лимфом, возможно развитие рака шейки матки, опухоли молочной железы, легких.

Лечение аутоиммунного гепатита циклофосфамидом

Циклофосфамид — алкилирующий препарат, обладающий цитостатическим и иммунодепрессантным действием. Обычно рекомендуется при резистентности к глюкокортикостероидной терапии. В этом случае его можно добавить в суточной дозе 1–1,5 мг/кг к базисной терапии преднизолоном. Это позволяет добиться клинико-гистологической ремиссии, которая в последующем сохраняется при поддерживающей дозе преднизолона 2,5–10 мг/сут и циклофосфамида 50 мг через день.

Следует помнить о возможных *побочных эффектах* циклофосфамида:

- диспепсические расстройства;
- лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- сердцебиения, одышка, при лечении большими дозами циклофосфамида — сердечная недостаточность;
- токсическая нефропатия, геморрагический цистит;
- головная боль, миалгии, пневмонит, азооспермия.

Заканчивая обсуждение раздела по лечению аутоиммунного гепатита иммунодепрессантами, следует еще раз подчеркнуть, что основой лечения является лечение преднизолоном в виде монотерапии или в комбинации с азатиоприном.

Метаболическая, коферментная, гепатопротекторная и дезинтоксикационная терапия

Данный раздел лечебной программы, конечно, не является основным в лечении аутоиммунного гепатита. Метаболические средства, коферментные препараты и гепатопротекторы оказывают в целом положительное влияние на функциональное состояние гепатоцитов и потому могут применяться в комплексной терапии аутоиммунного гепатита, хотя и не подвергались изучению с позиций доказательной медицины. Эти препараты и методика их применения изложены в разделе «Лечение вирусного гепатита». Следует отметить, что гепатопротекторные средства растительного происхождения, включающие активные вещества с желчегонным эффектом (*фофсоглив, гепабене*) нецелесообразно применять при высокой активности воспалительного процесса, особенно при наличии выраженного холестатического синдрома, это может вызвать ухудшение функционального состояния гепатоцитов. С осторожностью следует относиться к назначению эссенциале при синдроме холестаза.

Особое место в этом разделе лечебных мероприятий занимает *урсодезоксихолевая кислота*. Механизм действия этого препарата подробно описан в разделе «Лечение вирусных гепатитов». Здесь лишь еще раз надо подчеркнуть гепатоцитопротективный, антихолестатический, иммуномодулирующий и антифибротический эффекты.

С. Д. Подымова (2005), Krawitz (2006) указывают, что урсодезоксихолевая кислота может

7 Зак. 3001

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

применяться при аутоиммунном гепатите средней степени активности в комбинации с преднизолоном и/или азатиоприном, что позволяет снизить дозы и побочные эффекты этих препаратов.

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан, урсофальк, холудексан) применяется внутрь во время еды в суточной дозе 10–15 мг/кг массы тела (2–5 капсул по 0,25 г в 2–3 приема в течение нескольких месяцев и даже лет). Следует помнить, что препараты урсодезоксихолевой кислоты противопоказаны при острых воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей, а также при выраженных нарушениях функции почек.

Дезинтоксикационная терапия проводится при выраженной интоксикации аналогично тому, как это описано в разделе «Лечение хронического вирусного гепатита».

Трансплантация печени

Приблизительно для 10–20 % больных хроническим аутоиммунным гепатитом пересадка печени является единственным вселяющим надежду методом лечения. Конечно, речь идет, прежде всего, о пациентах с терминальной стадией заболевания, а также резистентных к иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время общепринятыми *показаниями к трансплантации печени* являются:

- абсолютная неэффективность иммунодепрессантной терапии и множественные рецидивы заболевания;
- выраженные системные побочные эффекты иммунодепрессантной терапии, не позволяющие продолжать ее (остеопороз, артериальная гипертензия, лейко- или панцитопения, сахарный диабет, рецидивирующие эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны);
- далеко зашедшая стадия болезни при наличии декомпенсированного цирроза печени.

5-летняя выживаемость больных после трансплантации печени достигает 90 %. К сожалению, в пересаженной печени в 30–45 % случаев возможно развитие аутоиммунного гепатита, что по сути можно рассматривать как рецидив заболевания, который лечат так, как описано выше.

Прогноз при аутоиммунном гепатите

Прогноз зависит от своевременности постановки диагноза, активности процесса и отклонений от нормы биохимических тестов, определяющих функциональное состояние гепатоцитов, а также от морфологической картины заболевания.

Факторами риска неблагоприятного прогноза являются:

- поздняя диагностика и, следовательно, позднее начало лечения;
- высокая активность воспаления;
- юношеский возраст;
- наличие HLA DR3.

После внедрения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии 10-летняя выживаемость составляет 90%.

Диспансерное наблюдение больных хроническим вирусным гепатитом и аутоиммунным гепатитом

Все больные хроническим вирусным гепатитом должны находиться на постоянном диспансерном учете. Диспансеризацию вирусных гепатитов осуществляет врач-инфекционист, аутоиммунного гепатита — участковый терапевт.

Если больной вирусным гепатитом не получает противовирусную терапию, а больной аутоиммунным гепатитом не проводит патогенетической терапии иммунодепрессантами, то контрольные осмотры проводятся обычно 1 раз в 2–4 месяца в течение первых 2 лет, а затем 1–2 раза в год, если хронический гепатит протекает с мало выраженной активностью.

Во время контрольных осмотров необходимо произвести физикальное исследование больного, оценить его клиническое состояние, сделать ультразвуковое исследование печени, селезенки, других органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, произвести функциональные пробы печени (анализ сыворотки крови на аминотрансферазы, γ-глютамилтранспептидазу, билирубин, общий белок и белковые фракции, глюкозу, мочевину, протромбин, маркеры вируса гепатита В и С).

Диспансерное наблюдение предусматривает ограничение физических нагрузок, лечебное питание, рациональное трудоустройство, нормализацию процессов пищеварения, применение гепатопротекторов, лечение сопутствующих заболеваний органов пищеварения.

Если больной вирусным гепатитом получает противовирусную терапию, а больной хроническим аутоиммунным гепатитом проводит лечение иммунодепрессантами, контрольные осмотры проводятся чаще.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Наблюдение за больными хроническим вирусным гепатитом В, получающими лечение интерфероном, проводится следующим образом:

- общий осмотр больного каждые 4 недели; общий анализ крови и функциональные пробы печени производятся через 2, 4, 8, 12, 16 недель после начала лечения;
- определение в крови уровня тиреотропного гормона до начала лечения и через 12 недель;
- определение в крови уровня ДНК вируса гепатита В, наличия HBeAg и анти-HBeAg до начала лечения и через 16 недель;
- после окончания противовирусной терапии функциональные пробы печени исследуют каждые 3 месяца в течение 1 года, серологические маркеры вируса гепатита В — каждые 3 месяца в течение 1 года.

Наблюдение за больными хроническим вирусным гепатитом, получающими лечение ламивудином:

- осмотр врача 1 раз в 3–6 месяцев;
- функциональные пробы исследуются каждые 4–6 недель;
- определение виремии (концентрация ДНК вируса гепатита В) каждые 12 недель;
- исследование крови на маркеры вируса гепатита В (HBeAg, анти- HBeAg) каждые 6 месяцев.

Наблюдение за больными хроническим гепатитом С, получающими противовирусное лечение пегинтерфероном и рибавирином:

- общий анализ крови через 1, 2, 4, 8, 12 недель от начала лечения, затем 1 раз в месяц постоянно в течение всего срока лечения;
- определение уровня в крови тиреотропного гормона каждые 6 месяцев в ходе лечения и через 6 месяцев после окончания лечения;
- определение сывороточной активности аминотрансфераз ежемесячно и через 3 и 6 месяцев после окончания лечения;
- определение виремии (уровня РНК вируса гепатита С) через 3, 6 месяцев от начала лечения, в конце лечения и через 6 месяцев после его окончания.

Диспансерное наблюдение за больными аутоиммунным гепатитом, получающими иммунодепрессантную терапию:

- врачебные осмотры 1–2 раза в месяц;
- определение уровней билирубина, γ-глобулинов, активности аминотрансфераз производится на 3, 6, 9 и 10 неделях, далее 1–2 раза в месяц.

После окончания иммунодепрессантной терапии врачебные осмотры и лабораторные исследования проводятся каждые 3–4 месяца.

Во время диспансерного наблюдения больных аутоиммунным гепатитом необходимо предусмотреть контроль за правильным режимом и ограничением физических нагрузок, а также трудоустройство больных, так как трудоспособность у них снижена.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

62 Лечение цирроза печени

Текут по телу жизненные соки,
И в печени сокрыты их истоки.
Щади премного печень, от нее
Всех органов зависит бытие.
Запомни: в ней основа всех основ,
Здоров дух печени — и организм здоров.

Авиценна

Цирроз печени — хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Классификация цирроза печени в соответствии с МКБ-10 приведена в табл. 62.1.

Приступая к лечению больного циррозом печени, врачу необходимо выяснить:

- этиологию цирроза печени (устранение или уменьшение воздействия этиологического фактора способствует стабилизации патологического процесса в печени и улучшает прогноз);
- функциональную способность гепатоцитов и стадию печеночно-клеточной недостаточности (компенсированная — начальная, субкомпенсированная, декомпенсированная);
- наличие и стадию портальной гипертензии (стадия компенсированная, стадия начальной декомпенсации, стадия выраженной декомпенсации);
- активность и фазу цирроза печени (обострение или активная фаза — активность минимальная, умеренная, выраженная; ремиссия или неактивная фаза);
- статус питания пациента (трофологический статус);
- наличие осложнений цирроза печени (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка и кровотечение из них, портосистемная энцефалопатия, геморрагический синдром, гепаторенальный синдром, гиперспленизм, инфекционные осложнения);
- степень тяжести цирроза печени (класс) по шкале Чайльда-Пью.

Особенно важно оценить тяжесть цирроза печени, для чего комплексно оценивается выраженность портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Для этих же целей удобно воспользоваться шкалой тяжести цирроза печени Чайльда-Пью (табл. 62.2).

Основная цель лечебных мероприятий — приостановить дальнейшее прогрессирование цирроза печени.

Таблица 62.1. Классификация цирроза печени в соответствии с МКБ-10

К70.3	Алкогольный цирроз печени
К71.7	Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени
К72.1	Хроническая печеночная недостаточность
К74	Фиброз и цирроз печени
К74.3	Первичный билиарный цирроз печени
К74.4	Вторичный билиарный цирроз печени
К74.5	Билиарный цирроз печени неуточненный
К74.6	Другой и неуточненный цирроз печени
К76.6	Портальная гипертензия

Лечебная программа

Лечебная программа при циррозе печени включает следующие направления:

1. Этиологическое лечение.
2. Лечебный режим.
3. Лечебное питание и коррекция нутритивной недостаточности.
4. Улучшение метаболизма гепатоцитов
5. Патогенетическое лечение (снижение активности патологического процесса, подавление аутоиммунных реакций, угнетение синтеза соединительной ткани в печени).
6. Лечение осложнений:
 - отечно-асцитического синдрома;
 - кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 62.2. Шкала тяжести цирроза печени по Чайльду-Пью

Цифровой эквивалент (баллы)	Билирубин сыворотки крови (мкмоль/л)	Альбумин сыворотки крови (г/л)	Протромбиновый индекс (%), протромбиновое время (с); МНО	Печеночная энцефалопатия	Асцит
1	< 34,0	> 35,0	> 60 (1–3); < 1,7	Нет	Нет
2	34,0–51,0	28,0–35,0	40,0–60,0 (4–6); 1,7–2,2	I и II ст.	Небольшой, эпизодический, легко контролируется (поддается лечению) мягкий
3	> 51,0	< 28,0	< 40,0 (> 6); > 2,2	III и IV ст.	Выраженный, напряженный (тяжелый , плохо поддается лечению)

Общее количество баллов	Класс тяжести цирроза печени
5–6	A (компенсированный)
7–9	B (субкомпенсированный)
> 9 (10–15)	C (декомпенсированный)

Примечание: МНО-международное нормализованное отношение

- хронической печеночной энцефалопатии;
- синдрома гиперспленизма;
- гепаторенального синдрома.

7. Хирургическое лечение.

Выполнение лечебной программы способствует достижению следующих *целей*:

1. Прекращение или замедление прогрессирования цирроза печени.
2. Уменьшение клинических проявлений и осложнений цирроза печени, предупреждение прогрессирования осложнений.
3. Повышение качества и увеличение продолжительности жизни больных.

Этиологическое лечение

Причинами циррозов являются:

- хроническое злоупотребление алкоголем;
- перенесенный вирусный гепатит B, C, D;
- изначальный аутоиммунный воспалительный процесс в печени (аутоиммунный гепатит), трансформирующийся в аутоиммунный цирроз печени;
- внутрипеченочная обструкция желчных путей (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени);
- внепеченочная обструкция желчных путей (вентильный камень, стриктура фатерова сосочка, кисты общего желчного протока, послеоперационные рубцы, перихоледохеальный лимфаденит и др.) с развитием длительно существующего холангита бактериального, склерозирующего и в последующем вторичного билиарного цирроза печени;
- длительное воздействие гепатотоксичных лекарственных препаратов (метилдофа, изониазид, метотрексат и др.) и химических веществ (хлороформ, четыреххлористый углерод и др.);
- нарушение венозного оттока из печени (при застойной сердечной недостаточности, при частичной или полной обструкции печеночных вен — синдроме Бадда-Киари);
- при веноокклюзионной болезни — тромбозе центральных вен и мелких ветвей печеночных вен;
- неалкогольный стеатогепатит (при прогрессирующем длительном течении);
- наследственно обусловленные метаболические нарушения (гемохроматоз; болезнь Вильсона-Коновалова; муковисцидоз — кистозный фиброз; недостаточность α_1-антитрипсина; галактоземия; гликогенозы; тирозинемия; порфирия; врожденные нарушения липидного обмена);
- врожденная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера).

В практической работе терапевта чаще всего встречаются циррозы печени алкогольной и вирусной (нередко смешанной алкогольно-вирусной) этиологии. Во многих случаях даже тщательное и детальное клинико-лабораторно-вирусологическое обследование больного циррозом печени не позволяет установить его этиологию (в этом случае говорят о криптогенном циррозе печени).

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Логично считать, что этиологическое лечение (то есть устранение причины цирроза печени) окажет благотворное влияние на течение цирроза печени, затормозит дальнейшее его прогрессирование, улучшит функциональное состояние гепатоцитов и прогноз. К сожалению, этиологическое лечение цирроза печени возможно лишь при некоторых его формах (алкогольном, вирусном, «кардиальном» при застойной сердечной недостаточности, лекарственно обусловленном и связанном с некоторыми метаболическими нарушениями). Следует заметить, что при далеко зашедшем циррозе печени, при резко выраженных и, конечно, абсолютно необратимых морфологических изменениях этиологическое лечение малоэффективно, но должно быть все равно предпринято, чтобы задержать процесс хотя бы на той стадии, на которой он находится в момент начала этиологического лечения.

Этиологическое лечение алкогольного цирроза печени заключается в немедленном и категорическом отказе от дальнейшего употребления алкоголя, что существенно улучшает функциональное состояние печени. Возобновление приема алкоголя независимо от ежедневной или недельной дозы абсолютно недопустимо. Полный отказ от алкоголя при алкогольном циррозе печени улучшает прогноз.

Этиологическое лечение вирусного цирроза печени предполагает решение вопроса о назначении противовирусной терапии, то есть лечение синтетическими нуклеозидными аналогами и препаратами интерферона. Правильно назначенная и правильно проведенная противовирусная терапия задерживает прогрессирование цирроза печени, положительно влияет на его течение и улучшает прогноз.

Противовирусная терапия цирроза печени, развившегося вследствие хронического вирусного гепатита B

В компенсированной стадии вирусного цирроза печени B может проводиться лечение интерфероном-α или пегинтерфероном-α-2a в фазе репликации вируса.

По данным Hofnagle и соавт. (1993), при лечении больных циррозом печени B интерфероном-α в 15–23 % случаев достигнуты сероконверсия HBeAg, клиренс ДНК HBV и клиническое улучшение, но эти положительные результаты наблюдались при циррозе класса A по Чайлду-Пью. В инструкции к пегинтерферону α-2a (препарат пегасис) допускается его применение при компенсированном вирусном циррозе печени B и C, 180 мкг подкожно 1 раз в неделю.

У больных вирусным декомпенсированным циррозом печени B лечение *интерфероном-α* может вызвать ухудшение функционального состояния печени, тромбоцитопению, кровотечения, развитие инфекционных осложнений и является противопоказанным.

Однако при декомпенсированном циррозе печени B установлена клиническая и биохимическая эффективность *ламивудина*. По данным Fontana и соавт. (2000), при лечении ламивудином больных с декомпенсированным вирусным циррозом B происходило значительное снижение вирусемии, сероконверсия HBeAg, улучшение клинического состояния больных и функционального состояния печени, увеличилась выживаемость больных. Yao и соавт. (2001) отметили снижение индекса Чайлда-Пью на 3 балла при лечении декомпенсированного цирроза печени B ламивудином. Положительный результат лечения ламивудином декомпенсированного вирусного цирроза печени B отмечен также Д. Т. Абдурахмановым и соавт. (2001), причем улучшение клинического течения болезни отмечается через 6–9 месяцев от начала лечения.

В национальном Руководстве «Гастроэнтерология» Российской гастроэнтерологической Ассоциации (2008) под редакцией В.Т.Ивашкина, Т.В.Лапиной приведены показания и методика противовирусной терапии при циррозе печени, развившемся вследствие хронического гепатита B, которыми целесообразно пользоваться практическому врачу (табл. 62.3).

В рекомендациях Американской Ассоциации специалистов по заболеваниям печени «Хронический вирусный гепатит B» (Lock, McMahon, 2009) при компенсированном вирусном циррозе печени B предлагается следующая тактика противовирусной терапии хронического гепатита B.

У пациентов с компенсированным циррозом следует подумать о назначении лечения при повышении АЛТ более чем в 2 раза выше нормы, а также при нормальном уровне АЛТ или минимальном его повышении в случае, если имеется высокий уровень ДНК HBV в сыворотке крови (> 2000 МЕ/мл). (II-2)

Пациентам с компенсированным циррозом лучше назначить аналоги нуклеозидов, так как при лечении интерфероном-альфа имеется риск декомпенсации, обусловленный обострением гепатита. Вследствие необходимости проведения длительной терапии преимущество имеют тенофовир или энтекавир. (II-3)

Пациентам с декомпенсированным циррозом лечение следует начинать немедленно с аналогов

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 62.3. Показания и методика противовирусной терапии при циррозе печени, развившемся вследствие хронического гепатита В

Показания к противовирусной терапии	Методика противовирусной терапии
Цирроз печени, развившийся вследствие хронического гепатита В, класс А по Чайлду-Пью (компенсированный)	• интерферон-α по 9-10 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно* 4-6 мес или • пегинтерферон-α-2а по 180 мкг 1 раз в неделю подкожно* 4-6 мес или • ламивудин внутрь в дозе 100 мг/сут не менее 1 года или • энтекавир внутрь 0,5 мг/сут (1 мг/сут при развитии резистентности к ламивудину) не менее 1 года или • телбивудин внутрь 600 мг/сут не менее 1 года
Цирроз печени, развившийся вследствие хронического вирусного гепатита В класса В (субкомпенсированный) или класса С (декомпенсированный)	• ламивудин внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 1 года и более или • энтекавир внутрь 0,5 мг/сут в течение 1 года или • телбивудин внутрь в дозе 600 мг/сут в течение 1 года

* при плохой переносимости дозу интерферона-α или пегинтерферона-α-2а снижают.

нуклеозидов, которые способны вызвать быструю супрессию вирусов и имеют низкий риск лекарственной устойчивости. (II-1)

В качестве начальной терапии можно использовать ламивудин или телбивудин в комбинации с адефовиром или тенофовиром для снижения риска лекарственной устойчивости. (II-2)

Энтекавир или тенофовир были бы вполне подходящим лечением в подобной ситуации, однако клинических данных, подтверждающие их безопасность и эффективность у пациентов с декомпенсированным циррозом, недостаточно. (III)

Лечение следует согласовать с трансплантационным центром. (III)

У пациентов с декомпенсированным циррозом не следует применять интерферон-альфа и пегинтерферон-альфа. (II-3)

У больных декомпенсированным циррозом печени и определяемой в крови ДНК HBV (по данным ПЦР) рекомендуется координировать лечение с центром трансплантации печени.

В рекомендациях Американской Ассоциации специалистов по заболеваниям печени «Хронический вирусный гепатит В» (Lock, McMahon, 2009) при компенсированном вирусном циррозе печени В предлагается приводятся следующие положения о продолжительности лечения нуклеозидными аналогами.

Больные с компенсированным цирозом должны получать продолжительную терапию. Однако лечение может быть прекращено у HBeAg-позитивных больных, если у них доказана HBeAg-сероконверсия и у них была проведена консолидирующая терапия в течении 6-ти месяцев, и у HBeAg-негативных пациентов с доказаным клиренсом HBsAg (II-3).

У больных с декомпенсированным цирозом печени и рецидивирующим гепатитом В после пересадки печени лечение должно проводиться пожизненно (II-3)

Если в крови больных вирусным циррозом В ДНК HBV методом ПЦР не определяется, то при компенсированном циррозе печени рекомендуется наблюдение, противовирусное лечение не проводится, при декомпенсированном циррозе пациент направляется на трансплантацию печени, противовирусная терапия не проводится.

Подробно о механизме действия и побочных эффектах интерферона и аналогов нуклеозидов и противопоказаниях к лечению этими препаратами см. в главе «Лечение хронического гепатита».

Противовирусная терапия цирроза печени, развившегося вследствие хронического вирусного гепатита С

В настоящее время сформировалась точка зрения о возможности и даже целесообразности противовирусной терапии компенсированного цирроза печени, развившегося вследствие хронического гепатита С. Как указывает С. Д. Подымова (2005), целью такой терапии является получение стойкого вирусологического ответа, стабилизация патологического процесса и предотвращение развития осложнений, в первую очередь гепатоцеллюлярной карциномы. Согласно Рекомендациям Американской гепатологической ассоциации «Диагностика и лечение гепатита С» (Strader и соавт., 2009), при компенсированном циррозе печени С, прежде всего у кандидатов на трансплантацию печени, противовирусная терапия

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

допустима, но лечение должен проводить опытный специалист, а препараты надо назначать в сниженных дозах, тщательно наблюдая за побочными эффектами.

В национальном Руководстве «Гастроэнтерология» Российской гастроэнтерологической Ассоциации (2008) под редакцией В.Т.Ивашкина, Т.В.Лапиной рекомендуется больным циррозом печени, развившимся вследствие хронического гепатита С, проводить специфическую противовирусную терапию в компенсированной стадии (класс А по Чайлду-Пью) следующим образом: интерферон-α по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю подкожно 6-12 месяцев в комбинации с рибавирином по 1000-1200 мг/сут внутрь, или пегинтерферон-α-2а 180 мкг 1 раз в неделю, или пегинтерферон-α-2b 1,5 мг/кг/нед подкожно в комбинации с рибавирином.

Наиболее существенная положительная морфологическая динамика у больных компенсированным вирусным циррозом печени С наблюдается, конечно, при достижении стойкого вирусологического ответа, исчезновении виремии. Однако в настоящее время имеются данные, свидетельствующие об уменьшении активности воспаления и некротических изменений и стабилизации или даже регрессе фиброза у этой категории больных и при отсутствии стойкого вирусологического ответа. Поэтому при отсутствии раннего вирусологического ответа у больных компенсированным вирусным циррозом печени С на 12 неделе комбинированной противовирусной терапии (например, пегилированным интерфероном-α и рибавирином) может быть рассмотрен вариант длительной многолетней (даже в течение 5 лет) монотерапии пегилированным интерфероном-α в уменьшенных наполовину дозах. Целью такого лечения является замедление прогрессирования цирроза печени, снижение риска его декомпенсации и уменьшение риска развития рака печени (Э. З. Бурневич, 2005).

Следует обратить особое внимание на то, что продолжение приема алкоголя значительно снижает эффективность противовирусного лечения как вирусного цирроза В, так особенно цирроза С. Возобновление приема алкоголя повышает риск возврата виремии.

Показания к противовирусному лечению HCV-цирроза печени согласно рекомендациям Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени 2009 г.

1. Пациенты с компенсированным вирусным HCV-циррозом печени (класс А по Чайлду-Пью) могут лечиться пегилированным интерфероном и рибавирином в стандартном режиме, но необходим мониторинг за побочными эффектами (класс I, уровень А).
2. Пациенты с декомпенсированным вирусным HCV-циррозом печени должны направляться на пересадку печени (класс I, уровень В).
3. Лечение интерфероном может быть начато в низких дозах у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (классы В и С по Чайлду-Пью) и иметь продолжительность, рекомендуемую исследовательскими клиниками с тщательным мониторированием побочных эффектов, в первую очередь, у пациентов, которые уже являются кандидатами на пересадку печени (класс IIb, уровень В).
4. При анемии и лейкопении, связанной с лечением, могут быть применены ростовые факторы — они улучшают качество жизни и ограничивают необходимость уменьшения доз антивирусных препаратов у больных с декомпенсированным циррозом печени (класс IIb, уровень С).

Возможности этиологического лечения других циррозов печени

При *«кардиальном» («застойном») циррозе печени* необходимо в первую очередь проводить рациональную терапию сердечной недостаточности; при *циррозе печени лекарственного генеза* следует прекратить прием гепатотоксичного лекарственного препарата; при циррозе печени, обусловленном *гемохроматозом,* проводится лечение кровопусканиями и десфералем, выводящим железо из организма; при *болезни Вильсона-Коновалова* назначается диета, бедная медью, и проводится лечение D-пеницилламином (купренилом), выводящим избыток меди из организма.

Указанные мероприятия можно рассматривать скорее как этиопатогенетическое лечение, которое, несомненно, улучшает функциональное состояние гепатоцитов и тормозит прогрессирование цирроза печени.

Лечебный режим

Лечебный режим больного циррозом печени должен быть щадящим как при компенсированном, так и особенно при декомпенсированном циррозе печени, больной нуждается в ограничении физических нагрузок. В стадии компенсации и вне обострения рекомендуется облегченный режим труда, запрещаются физические и психоэмоциональные перегрузки, в середи-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

не дня целесообразен кратковременный отдых (лучше с пребыванием в горизонтальном положении). Очень важно соблюдение выходных дней, рациональное использование отпуска. Не рекомендуется работа в ночное время, а также связанная с длительными разъездами и командировками.

Больные с компенсированным циррозом печени и в неактивной фазе заболевания, как правило, наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях.

Показаниями для госпитализации больных являются:

- декомпенсация цирроза печени и активная фаза заболевания, особенно высокая активность воспалительного процесса;
- развитие осложнений цирроза печени (асцит — лечение проводится в стационаре до достижения контроля за течением асцита; спонтанный бактериальный перитонит; портосистемная энцефалопатия; кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, геморрагический синдром, гидроторакс; выраженный гепаторенальный синдром);
- необходимость выполнения инвазивных диагностических процедур (лапароскопия, биопсия печени) с дифференциально-диагностической целью.

При активном и декомпенсированном циррозе печени больному необходимо соблюдать *постельный режим*. В горизонтальном положении улучшаются кровоснабжение печени и энтеропортальный кровоток, что способствует улучшению функциональной способности гепатоцитов, уменьшает явления вторичного гиперальдостеронизма.

Больному циррозом печени необходимо соблюдать *осторожность в употреблении лекарственных препаратов,* обладающих гепатотропным действие и могущих ухудшить течение цирроза печени. При назначении лекарственных препаратов следует учитывать, что при циррозе печени замедляется метаболизм многих лекарственных средств, в частности, гепарина, β-адреноблокаторов, антибиотиков, барбитуратов, бензодиазепинов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (за исключением лизиноприла) и др. Парацетамол, тетрациклины, изониазид, рифампицин вообще не должны назначаться при циррозе печени в связи с выраженной гепатотоксичностью. Следует также помнить, что больным с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени не рекомендуется принимать нестероидные противовоспалительные препараты, так как они могут обусловить развитие резистентности к проводимым при асците лечебным мероприятиям и гепаторенального синдрома. Больному циррозом печени нельзя принимать бензодиазепины и другие психотропные средства, так как они могут способствовать развитию или усугублению уже существующей портосистемной энцефалопатии.

Не рекомендуется также проводить физиотерапевтическое лечение, так как эффективность его при циррозе печени не доказана и, даже более того, оно может ухудшить функциональную способность печени. Больному циррозом печени не показаны также печеночные гидролизаты и экстракты, тепловые процедуры на область печени, бальнеологические методы лечения, минеральные воды, лечебное голодание, желчегонные средства.

Лечебное питание и коррекция нутритивной недостаточности

Питание больного циррозом печени осуществляется в пределах стола № 5, рекомендуется 4–5-разовое питание, так как частый прием небольших количеств пищи способствует лучшему оттоку желчи («прием пищи — лучшее желчегонное»), нормализации стула.

При компенсированном циррозе печени диета должна быть сбалансированной по содержанию белков, углеводов, жиров. Обычно количество белка в рационе больного с компенсированным циррозом печени составляет 1,0–1,5 г на 1 кг массы тела, в том числе 40,0–50 г животного происхождения; жиров — 1 г на 1 кг массы тела, в том числе 20,0–40,0 г животного и 40,0–60,0 г растительного происхождения; количество углеводов — 4,0–5,0 г на 1 кг массы тела; поваренной соли — около 4,0–5,0 г (при отсутствии отечно-асцитического синдрома). Энергетическая ценность рациона для лиц с нормальной массой тела составляет в среднем от 2000 до 2800 ккал.

Перечень продуктов, рекомендуемых в диете № 5, подробно изложен в разделе «Лечение хронического гепатита». Здесь лишь отметим, что при компенсированном циррозе печени больному могут быть разрешены все виды овощей и фруктов (при хорошей их переносимости и отсутствии метеоризма); картофель (любые картофельные блюда); орехи; хлеб (лучше белый вчерашний); сухое печенье; сухарики; кукурузные палочки; все виды каш (предпочтение отдается

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

гречневой, овсяной в связи с их положительным липотропным влиянием на печень); все виды ягод; мясные блюда (лучше отварное нежирное мясо, фрикадели, кнели, паровые котлеты, можно обжаренные котлеты); омлеты; все виды рыбы; молочные продукты (лучше нежирные или умеренно жирные, особенно важно употребление кисломолочных продуктов); полезно употребление овощных и фруктовых соков (апельсинового, виноградного, березового, персикового, вишневого и др.).

При декомпенсированном циррозе печени необходимы коррективы в лечебном питании. При развитии портосистемной энцефалопатии необходимо ограничение в диете белка, при появлении асцита следует придерживаться бессолевой диеты или диеты с резким ограничением в ней поваренной соли и натрия вообще (подробно о диете при декомпенсированном циррозе печени см. далее в разделе «Лечение осложнений цирроза печени»).

Следует отметить, что в некоторых случаях у больных циррозом печени, особенно при наличии сопутствующих заболеваний поджелудочной железы с нарушением ее внешнесекреторной функции (например, при алкогольном циррозе печени практически всегда имеется алкогольный панкреатит) или тонкой кишки с развитием синдрома мальабсорбции возможно развитие нутритивной недостаточности и значительное снижение массы тела. Этому способствуют также плохой аппетит, недостаточное количество принимаемой в течение суток пищи, тошнота, рвота, иногда диарея. Определение степени нутритивной недостаточности и ее коррекция изложены в главе «Лечение синдромов нарушенного пищеварения и всасывания».

Здесь лишь отметим, что при отсутствии асцита сделать заключение о степени недостаточности питания больного циррозом печени можно на основании простого определения индекса массы тела (табл. 62..4) («Методические рекомендации по применению продуктов «Нутриэн», 2003) и уровня альбумина в крови.

О степени нутритивной недостаточности можно судить также на основании толщины кожной складки трицепса пациента с учетом его возраста и пола, а также на основании содержания в крови общего белка и альбумина (см. главу «Лечение синдромов нарушенного пищеварения и всасывания»).

При развитии нутритивной недостаточности у больных циррозом печени следует производить ее коррекцию с учетом потребности пациента в энергетическом обеспечении в зависимости от степени нарушения питания («Основы клинического питания», под ред. Л. Соботка, 2003) (табл. 62.5).

При нутритивной недостаточности и отсутствии портосистемной энцефалопатии необходимо увеличить количество употребляемой в течение суток пищи, энергетическую ценность суточного рациона и количество белка. Целесообразно также применение лечебных питательных смесей, в частности, «Нутриэн стандарт» и «Нутриэн элементаль».

Эти смеси являются хорошо сбалансированными, полностью обеспечивают суточную потребность организма в основных питательных веществах, микроэлементах и витаминах. Суточное количество смеси рассчитывается в зависимости от ее калорийности и потребности организма в энергетическом обеспечении. Калорийность «*Нутриэн элементаль*» составляет 448 ккал/100 г смеси, в 100 г смеси содержится 18 г белка, 16 г жира, 58 г углеводов. Белковый компонент смеси представлен легко усвояемым, биологически ценным, нативным белком молока, жировой — смесью среднецепочечных триглицеридов и натуральных растительных масел. Рассчитанное

Таблица 62.4. Степени недостаточности питания

Степени нутритивной недостаточности	Значение ИМТ в возрасте 18–25 лет	26 лет и старше	Содержание в крови общего белка, г/л	альбумина, г/л
Пониженное питание	18,5–19,4	19,0–19,9		
Гипотрофия I ст. (легкая степень недостаточности питания)	17,0–18,4	17,5–18,9	65,0–55,0	35,0–30,0
Гипотрофия II ст. (средняя степень недостаточности питания)	15,0–16,9	15,5–17,4	55,0–45,0	30,0–25,0
Гипотрофия III ст. (тяжелая степень недостаточности питания)	ниже 15,0	ниже 15,5	< 45,0	< 25,0

Индекс массы тела (ИМТ) = (масса тела, кг)/(рост, м)^2; в норме ИМТ = 18,5–25,0
Содержание общего белка в крови в норме 65–85 г/л, альбумина — 35–50 г/л.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 62.5. Потребность в энергетическом обеспечении и основных нутриентах в зависимости от степени нарушения питания

Потребность в энергетическом обеспечении (ккал/кг/сут) и нутриентах (г/кг/сут)	Недостаточность питания Легкая	Средняя	Тяжелая
Потребность в энергетическом обеспечении, ккал/кг/сут	25–35	35–45	45–60
Потребность в нутриентах (г/кг/сут)			
белки	0,8–1,0	1,0–1,4	1,5–2,0
жиры	1,0–1,5	1,5–2,0	2,0–3,0
углеводы	3,0–4,4	4,0–5,0	5,0–6,0

количество сухой смеси растворяется в 2/3 объема воды, затем добавляется оставшееся количество воды до нужного объема готового питания и тщательно размешивается.

Смесь «Нутриэн элементаль» имеет калорийность 438 ккал/100 г, в 100 г смеси содержится 18 г белка, 14 г жира и 60 г углеводов. Белковый компонент смеси представлен ферментативным гидролизатом сывороточного белка, жиры — смесью среднецепочечных триглицеридов с натуральными растительными маслами (соевым и низкоэруковым рапсовым), углеводы — смесью мальтодекстринов с различным декстрозным эквивалентом (степенью гидролиза).

Энергетический дефицит у больных с компенсированным циррозом печени можно восполнить внутривенным введением *жировых эмульсий (например, липофундина, интралипида).* Жировые эмульсии обладают высокой энергетической ценностью. Так, например, 1 л 10 % липофундина имеет энергетическую ценность около 1060 ккал. Препарат содержит в 1 л 50 г среднецепочечных триглицеридов и способствует быстрой утилизации жиров. Обычно в первые сутки вводят внутривенно капельно около 250–500 мл жировой эмульсии, в последующем возможно увеличение дозы. Однако следует помнить, что при исходной гиперлипидемии (прежде всего, при уровне триглицеридов в крови > 3,0 ммоль/л) и жировой инфильтрации печени введение жировых эмульсий противопоказано.

Очень важно обеспечить организм пациента оптимальным количеством белка, в частности, при нутритивной недостаточности у больного компенсированным циррозом печени (без портосистемной энцефалопатии) суточная потребность в белке составляет 1,5–1,8 г/кг массы тела. Для коррекции белкового дефицита и азотистого дисбаланса можно вводить внутривенно капельно аминокислотные растворы (*аминоплазмоль* — инфузионный раствор, содержащий 20 аминокислот и аминного азота 16 г/л; *аминостерил КЕ* — содержит 14 аминокислот и аминного азота 8,2 г/л; *аминосол* — 600 ккал, содержит 14 аминокислот, углеводы, электролиты, витамины и аминного азота 8,46 г/л, *неонутрин* 5 %, 10 %, 15 % раствор — содержит 20 аминокислот; *инфезол 40* — инфузионный раствор, имеющий сбалансированный состав, содержит 14 аминокислот, углеводы и электролиты, *вамин 14 ЕГ* — содержит 14 аминокислот и 14 г азота в 1 л, не содержит электролитов).

Количество вводимых внутривенно капельно аминокислотных растворов зависит от выраженности нарушений питания, потребности в азоте и содержания азота и аминокислот в препарате.

Обычно необходимое количество азота колеблется от 0,16 до 0,25 г/кг массы тела (или 1,0–1,5 г аминокислот на 1 кг массы тела). Количество аминного азота и содержание аминокислот в препарате всегда указывается в инструкции к нему. Подробно о лечении аминокислотными растворами см. в главе «Лечение синдромов нарушенного всасывания и пищеварения».

При развитии портосистемной энцефалопатии рекомендуется применение аминокислотных препаратов *аминоплазмаль Гепа 10 %, аминостерил-Н-Гепа 5 % и 8 %, Гепастерил* и *Гепатамин.* Эти препараты являются адаптированными аминокислотными смесями, в которых фракция ароматических аминокислот снижена, а разветвленных — повышена (см. раздел «Лечение портосистемной энцефалопатии»).

Улучшение метаболизма гепатоцитов

Указанных в разделах 1, 2, 3 лечебных мероприятий при компенсированном циррозе печени вполне достаточно. Больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

При субкомпенсированном и декомпенсированном циррозе печени применение гепатопро-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

текторов, улучшающих метаболизм гепатоцитов, целесообразно в связи с положительным влиянием на функциональную способность печени. Однако следует отметить, что далеко не все гепатопротекторы изучались с позиций доказательной медицины при циррозе печени. Иногда применение гепатопротекторов оправдано и при компенсированном циррозе печени (например, при присоединении инфекционно-воспалительных процессов, при пониженном питании больного, наличии дисбактериоза кишечника, хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью, хронических воспалительных заболеваний желчевыводящих путей). В указанных ситуациях значительно возрастает нагрузка на гепатоциты, гепатопротекторы могут способствовать стабилизации функции гепатоцитов.

С целью улучшения метаболизма гепатоцитов могут быть рекомендованы следующие препараты (подробно о них см. в разделе «Лечение хронического гепатита»).

- *Сбалансированные поливитаминные комплексы — ундевит, декамевит, эревит* по 1—2 драже 3 раза в день; *дуовит* (комплекс из 11 микроэлементов и 8 витаминов) по 2 таблетки 1 раз в день; *олиговит* (комплекс из 10 витаминов и 10 минералов) по 1 таблетке в день. Лечение поливитаминными комплексами проводится в течение 1—2 месяцев с повторением курса 2—3 раза в год, особенно в зимне-осенний период.
- *Рибоксин* (инозин) — препарат улучшает синтез белка в тканях, в том числе, в гепатоцитах, применяется внутрь по 1—2 таблетки по 0,2 г 3 раза в день в течение 1—2 месяцев. Рибоксин противопоказан при гиперурикемии и подагре (повышает уровень мочевой кислоты в крови и может спровоцировать приступ подагры).
- *Липоевая кислота* (тиоктацид, берлитион) — обладает многогранным действием, является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, играет важную роль в процессе образования энергии, улучшает метаболизм липидов и углеводов. Лечение липоевой кислотой значительно улучшает функциональное состояние нервных волокон (препарат получил широкое распространение для лечения нейропатий, в первую очередь диабетических) и гепатоцитов. Выпускается в таблетках по 300 мг и 600 мг и в ампулах по 12 мл (300 мг) и 24 мл (600 мг α-липоевой кислоты). Препарат применяется внутрь по 300—600 мг (обычно в 1 прием) после еды в течение 1—2 месяцев. При субкомпенсированном и особенно декомпенсированном циррозе печени целесообразно комбинировать внутривенное капельное введение 600 мг тиоктацида (24 мл) на изотоническом растворе натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 14—20 дней с одновременным приемом внутрь 600 мг препарата с последующим переходом лишь на прием тиоктацида (берлитиона) 600 мг внутрь в течение 2 месяцев.
- *Эссенциале* — является стабилизатором мембран гепатоцитов, содержит эссенциальные фосфолипиды (входят в состав клеточных мембран, в том числе гепатоцитов) и комплекс витаминов. Выпускается в капсулах эссенциале-форте, содержащих в 1 капсуле 300 мг эссенциальных фосфолипидов, по 6 мг вит. B_1, B_2, B_6, E, 6 мкг вит. B_{12} и 30 мг никотинамида, а также в ампулах по 5 мл, содержащих 250 мг эссенциальных фосфолипидов, 2,5 мг витамина B_6, 10 мкг витамина B_{12}, 25 мг никотинамида и 1,5 мг пантотената натрия.

При компенсированном циррозе печени можно ограничиться лишь приемом эссенциале внутрь по 1—2 капсулы 3 раза в день во время еды. Курс лечения составляет 30—40 дней.

При субкомпенсированном и особенно декомпенсированном циррозе печени, а также в активной стадии целесообразно проводить комбинированную терапию (то есть прием внутрь и внутривенное введение) эссенциале продолжительностью от 3 недель до 2 месяцев(С. Д. Подымова, 2005). При этом препарат применяется внутрь по 2—3 капсулы 3 раза в день и внутривенно капельно по 10—20 мл (т. е. 500—1000 мг эссенциальных фосфолипидов) 1—2 раза в день. Для внутривенного введения ампулы эссенциале следует растворять в 5 % растворе глюкозы (300 мл). Можно вводить эссенциале внутривенно струйно, предварительно разведя кровью пациента в соотношении 1 : 1. По мере улучшения общего состояния больного и функциональной способности печени внутривенное введение эссенциале отменяют и продолжают прием капсул внутрь. Общая продолжительность курса лечения составляет около 3—6 месяцев. Переносимость эссенциале хорошая. Мнение о том, что эссенциале усугубляет явления холестаза, разделяется не всеми, однако при выраженном синдроме холестаза, вероятно, все-таки не стоит проводить лечение эссенциале.

- *Эссенциале Н* — препарат эссенциальных фосфолипидов, но в отличие от эссенциале не содержит витаминов. Выпускается в кап-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

сулах эссенциале Н форте по 300 мг и в ампулах по 5 мл, содержащих 250 мг эссенциальных фосфолипидов. Методика лечения цирроза печени эссенциале Н полностью аналогична методике лечения эссенциале.

- *Эссливер форте* — выпускается в капсулах, содержащих 300 мг эссенциальных фосфолипидов, а также витамины B_1, B_2, B_6, B_{12}, токоферол, никотинамид. Применяется внутрь по 1–2 капсулы 3 раза в день в течение 30–40 дней при компенсированном циррозе печени. При субкомпенсированном и декомпенсированном циррозе печени лечение капсулами эссливер форте комбинируется с внутривенным введением эссенциале или эссенциале Н, как было изложено выше. Целесообразно проводить сочетанное лечение эссенциале и препаратами липоевой кислоты, особенно при декомпенсированном циррозе печени.
- *Адеметионин* (гептрал) — гепатопротектор с разносторонним механизмом действия (подробно см. в главе «Лечение алкогольных поражений печени»). Здесь лишь следует отметить, что препарат, прежде всего, восполняет дефицит адеметионина в организме, стимулируя его продукцию в печени и головном мозге, что в конечном итоге приводит к следующим благоприятным эффектам у больных циррозом печени:
 - холеретический и гепатопротективный эффект (эти эффекты сохраняются в течение 3 месяцев после отмены препарата);
 - стимуляция регенерации гепатоцитов и улучшение структуры рибосом гепатоцитов (это обусловлено тем, что адеметионин после декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов, которые способствуют стимуляции регенерации гепатоцитов);
 - обеспечение механизма детоксикации, происходящего в гепатоцитах, в связи с повышением в них содержания глутатиона;
 - детоксикация желчных кислот (конъюгация их с таурином под влиянием адеметионина повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита);
 - снижение выраженности синдромов холестаза и цитолиза гепатоцитов;
 - увеличение антиоксидантной функции гепатоцитов;
 - антидепрессантное действие;
 - уменьшение явлений абстинентного алкогольного синдрома.

Адеметионин (гептрал) наиболее показан при алкогольном, токсико-медикаментозном циррозах печени, особенно при наличии синдрома внутрипеченочного холестаза и депрессии. Однако адеметионин можно и нужно назначать также при всех других этиологических вариантах цирроза печени в фазе субкомпенсации и декомпенсации.

Адеметионин (гептрал) выпускается в таблетках по 400 мг и во флаконах, содержащих 400 мг лиофилизированного порошка для инъекций. Как правило, в течение первых 2–3 недель адеметионин вводят внутримышечно или внутривенно по 400–800 мг в сутки (порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворе L-лизина), затем переходят на прием внутрь в дозе 800–1600 мг в сутки между приемами пищи, желательно в первую половину дня.

- Гепатопротекторы, полученные из расторопши пятнистой.

В 1969 г. из плодов растения расторопши пятнистой выделена группа флавоноидных соединений с гепатопротекторным эффектом, обозначенная как силимарин, из которого в последующем были идентифицированы три отдельных изомера: силибинин, силидианин, силикристин. Все эти вещества обладают гепатопротекторным действием.

На основе расторопши пятнистой получены следующие препараты.

Легалон — препарат, содержащий силимарин, силибинин и экстракт плодов расторопши, выпускается в виде драже (легалон-70), содержащих по 70 мг силимарина с 30 мг силибинина и в виде капсул (легалон-140), имеющих в своем составе 140 мг силимарина, включающем 60 мг силибинина. Рекомендуется вначале применять легалон-140 по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2–3 недель, в последующем по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1–2 месяцев.

При слабо выраженном поражении печени можно применять препарат легалон-70 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1–3 месяцев.

Карсил — представляет собой силимарин — смесь активных флавоноидов расторопши пятнистой, наиболее активным из которых является силибинин. Выпускается в драже с содержанием в 1 драже 35 мг силимарина. Применяется внутрь по 1–2 драже 3 раза в сутки, при необходимости суточную дозу можно повысить до 12 драже (420 мг). Длительность курса лечения 1–3 месяца.

Силибор — выпускается в таблетках по 0,04 г, содержит сумму флавоноидов расторопши, применяется внутрь до еды по 0,04–0,08 г 3 раза в день в течение 1–3 месяцев.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Силимар — выпускается в таблетках по 0,1 г, сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой, содержит флавоноиды силибин, силидианин, силикристин. Принимается внутрь по 1—2 таблетки до еды 3 раза в день 1—1,5 месяца.

Силимарин — быстрорастворимые гранулы для приема внутрь в пакете по 140 мг, применяется по 1 пакету (предварительно растворив в кипяченой воде) 3 раза в день в течение 1—3 месяцев.

Силегон — драже по 70 мг, применяется по 1—2 драже 3 раза в день в течение 1—3 месяцев.

Силиверин — таблетки по 70 мг, применяются внутрь 1—2 таблетки 3 раза в день в течение 1—3 месяцев.

Основные механизмы гепатопротекторного действия препаратов, полученных из расторопши пятнистой:

- инактивация в гепатоцитах токсичных свободных радикалов, блокада процессов перекисного окисления липидов, предупреждение выхода лизосомных гидролаз и, следовательно, предупреждение повреждения мембран гепатоцитов;
- стимуляция в гепатоцитах активности специфической РНК-полимеразы и увеличение синтеза в них структурных и функциональных белков и фосфолипидов;
- торможение проникновения в гепатоцит токсичных веществ.

- *Катерген* (цианиданол) — относится к группе природных флавоноидов, содержит активные вещества акации индийской, выпускается в таблетках по 0,5 г, применяется внутрь до или во время еды 3 раза в день в течение 2—3 месяцев. Механизм гепатопротекторного действия аналогичен механизму действия препаратов, полученных из расторопши пятнистой.
- *Гепатосан* — выпускается в желатиновых капсулах, которые содержат 0,2 г сублимационно высушенных, функционально активных гепатоцитов свиньи. Препарат обладает следующими свойствами:
 - детосикационное — за счет способности сорбировать и выводить из кишечника токсины и высокомолекулярные летучие жирные кислоты и их изомеры (валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая) и короткоцепочечные жирные кислоты; вследствие указанного эффекта уменьшается воздействие токсинов на гепатоцит и улучшается его функциональная способность;
 - задержка всасывания метаболитов толстокишечной флоры;
 - стабилизация мембран гепатоцитов (содержащиеся в препарате фосфолипиды включаются в мембраны гепатоцитов пациентов);
 - увеличение в гепатоцитах концентрации глютатиона, повышение активности окислительно-восстановительных ферментов в гепатоцитах.

Гепатосан принимается внутрь по 0,4 г 2 раза в день (возможно увеличение суточной дозы до 1,2 г) в течение 1—2 месяцев. В. Ю. Голофеевский, С. А. Иноземцев, Н. А. Дымникова (2005) установили, что под влиянием лечения гепатосаном больных с декомпенсированным циррозом печени заметно улучшалась детоксикационная функция печени (снижались выраженность энцефалопатии и азотемия), возрастал диурез, уменьшалась выраженность отечно-асцитического синдрома. Авторы отдельно подчеркивают эффективность гепатосана в коррекции холестатического синдрома и в улучшении субъективной симптоматики. Побочные эффекты гепатосана отсутствовали.

- *Гепатофальк планта* — растительный гепатопротектор, выпускается в капсулах для приема внутрь. 1 капсула препарата содержит 140 мг сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, 100 мг сухого экстракта травы и корня чистотела большого и 25 мг сухого корневища турмерика яванского (куркумы). Гепатопротекторное действие гепатофалька обусловлено его способностью стабилизировать мембраны гепатоцитов, повышать синтез белка в печени, подавлять активность перекисного окисления липидов (антиоксидантный эффект). Кроме того, препарат обладает холеретическим, холекинетическим и спазмолитическим эффектами, противовоспалительным и антибактериальным действием. Гепатопланк рекомендуется принимать перед едой в начале лечения по 2 капсулы 3 раза в день (в течение 1—2 недель), затем по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1—3 месяцев, повторный курс лечения можно повторить через 1—3 месяца. Препарат не следует назначать при закупорке желчных путей и следует соблюдать осторожность при выраженной активности патологического процесса в печени.
- *Витамин Е* (токоферол) — является антиоксидантом, активно ингибирует перекисное (свободнорадикальное) окисление липидов, уменьшает накопление токсичных продуктов перекисного окисления липидов и тем самым

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

снижает их повреждающее влияние на гепатоциты, в целом функциональная их способность может улучшаться. Витамин E принимается внутрь в капсулах (одна капсула содержит 0,2 мл 50 % масляного раствора витамина E) по 1 капсуле 2–3 раза в день в течение 1 месяца. Можно применять витамин E внутримышечно по 1–2 мл 10 % раствора 1 раз в день.

- *Пиридоксальфосфат* — коферментная форма витамина B_6, участвует в декарбоксилировании и переаминировании аминокислот, значительно улучшает показатели липидного обмена. Применяется внутрь по 2 таблетки по 0,02 г 3 раза в день после еды или внутримышечно либо внутривенно по 0,01 г 1–3 раза в день. Длительность курса лечения составляет от 10 до 30 дней.
- *Кокарбоксилаза* — коферментная форма витамина B_1, участвует в процессах углеводного обмена, в карбоксилировании и декарбоксилировании α-кетокислот. Вводится внутримышечно по 50–100 мг 1 раз в день в течение 15–30 дней.
- *Флавинат* (флавинадениннуклеотид) — кофермент, который образуется в организме из рибофлавина, участвует в окислительно-восстановительных процессах, обмене аминокислот, липидов, углеводов. Вводят внутримышечно по 0,002 г 1–3 раза в день в течение 10–30 дней. Курсы лечения можно повторять 2–3 раза в год.
- *Кобамамид* — кофермент витамина B_{12}, участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма (в переносе метильных групп, в синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов, липидов). При циррозе печени кобамамид применяется в качестве анаболического средства внутримышечно по 250–500 мкг 1 раз в день, курс лечения — 10–15 инъекций, через 1–3 дня.

Функциональное состояние гепатоцитов у больных декомпенсированным циррозом печени значительно улучшается также при проведении *дезинтоксикационной терапии*. Обычно необходимость в дезинтоксикации возникает при развитии печеночной энцефалопатии, иногда и без нее, но при выраженной активности цирроза печени. Подробно дезинтоксикация при портосистемной энцефалопатии описана далее, здесь лишь отметим, что применяются внутривенные капельные вливания раствора Рингера, изотонического раствора натрия хлорида, 5 % раствора глюкоза, реамбирина (см. главу «Лечение хронического гепатита»). Введение растворов осуществляется под контролем суточного диуреза, центрального венозного давления, артериального давления.

Чрезвычайно важным является также лечение синдромов мальабсорбции, мальдигестии и восстановление эубиоза кишечника (см. соответствующие главы данного руководства), так как нормализация кишечного пищеварения и состава флоры кишечника значительно уменьшает токсические влияния из кишечника на печень.

Патогенетическое лечение

Целью патогенетического лечения при циррозе печени является подавление активного воспалительного процесса и процессов фиброгенеза в печени. В качестве патогенетических применяются следующие группы лекарственных средств: урсодезоксихолевая кислота, глюкокортикостероиды и негормональные иммунодепрессанты (обычно азатиоприн).

Лечение урсодезоксихолевой кислотой

Подробно механизм действия урсодезоксихолевой кислоты изложен выше (в главе «Лечение первичного склерозирующего холангита»). Здесь лишь отметим, что урсодезоксихолевая кислота является третичной желчной кислотой и составляет небольшую (менее 5 %) долю всего пула желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота является гидрофильной и конкурентно ингибирует всасывание в кишечнике токсичных для гепатоцитов липофильных желчных кислот, вытесняя их из энтерогепатической циркуляции. В итоге гидрофильная нетоксичная для гепатоцитов урсодезоксихолевая кислота становится главным компонентом желчи, а содержание в ней токсичных липофильных желчных кислот (хенодезоксихолевой, дезоксихолевой, холевой) значительно снижается.

При циррозе печени проявляются следующие положительные патогенетические эффекты урсодезоксихолевой кислоты:

- цитопротективное влияние на гепатоциты, обусловленное образованием неполярных димеров, которые встраиваются в мембрану гепатоцитов и стабилизируют ее структуру;
- иммуномодулирующее действие, что выражается в уменьшении экспрессии некоторых антигенов гистосовместимости HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализации количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уменьшении количества эозинофилов, подавлении активности иммуноглобулинов и выраженности аутоиммунных реакций;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- холеретическое действие;
- холелитолитический эффект.

В настоящее время общепринято считать, что лечение урсодезоксихолевой кислотой можно применять в комплексном лечении цирроза печени любой этиологии (вирусной, алкогольной, медикаментозно-токсической и др.), особенно при наличии синдрома холестаза. Урсодезоксихолевая кислота является одним из основных методов лечения первичного билиарного цирроза печени (см. главу «Лечение первичного билиарного цирроза печени»).

Урсодезоксихолевая кислота (урсосан, урсофальк) выпускается в капсулах по 0,25 г и применяется внутрь в суточной дозе 10–12 мг/кг (суточная доза распределяется на 2–3 приема в течение дня). Лечение продолжается в течение нескольких месяцев. Переносимость урсодезоксихолевой кислоты хорошая, она не оказывает токсического влияния на гепатоциты, в редких случаях возможно развитие диареи.

В инструкциях к урсодезоксихолевой кислоте указывается, что она противопоказана при декомпенсированном циррозе печени.

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Как известно, глюкокортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием (подавляют синтез провоспалительных простагландинов и цитокинов, активность кининовой системы) и иммунодепрессантным эффектом, способностью ингибировать аутоиммунные реакции и ингибировать синтез соединительной ткани в печени. Одновременно под влиянием глюкокортикоидов усиливается синтез белка в гепатоцитах, в то время как на другие ткани, прежде всего мышцы и кости, глюкокортикостероиды оказывают катаболическое действие.

Однако в связи с возможным развитием тяжелых осложнений глюкокортикостероидной терапии (в частности, присоединение или обострение инфекционно-воспалительных процессов; возобновление репликации вирусов B, C, D у больных с вирусным циррозом печени; развитие стероидных эрозий и язв гастродуоденальной зоны, остеопороза; угнетение функции коры надпочечников и др.) необходимо тщательно взвесить все «за» и «против» перед назначением глюкокортикостероидной терапии при циррозе печени.

В настоящее время большинство гепатологов считает, что основными *показаниями для назначения глюкокортикостероидов при циррозе печени* являются:

- первичный билиарный цирроз печени;
- аутоиммунный цирроз печени в активной стадии, развившийся вследствие прогрессирования аутоиммунного гепатита;
- выраженный синдром гиперспленизма со значительной панцитопенией (лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией); применение глюкокортикостероидов в этом случае оправдано их способностью стимулировать эритро-, тромбоцито- и нейтрофильный лейкоцитопоэз;
- резко выраженная иммуновоспалительная активность цирроза печени (в этом случае допустимо применение глюкокортикостероидов даже при вирусном циррозе печени). Высокая активность воспалительного процесса при циррозе печени характеризуется увеличением уровня сывороточной аланиновой аминотрансферазы в 5 и более раз по сравнению с верхней границей нормы (по некоторым данным, в 3–5 раз), γ-глобулинов сыворотки крови до величин больше 27–30 % и IgG — в 2 раза и более по сравнению с нормой.

Наиболее рекомендуемым глюкокортикостероидным препаратом является преднизолон или метилпреднизолон. Обычно начальная доза преднизолона составляет 20–25 мг в сутки, эту дозу следует принимать в течение 3–4 недель до уменьшения желтухи и снижения активности аминотрансфераз в 2 раза по сравнению с исходной (до начала терапии глюкокортикостероидами). Всю суточную дозу рекомендуется принимать после завтрака, так как пик суточной активности глюкокортикоидной функции надпочечников приходится на утренние часы. Допускается разделение суточной дозы на 2 приема в первой половине дня. Удобно принимать метилпреднизолон (он выпускается в таблетках по 4, 16 и 32 мг под названием медрол), при этом следует исходить из паритета 5 мг преднизолона = 4 мг медрола. В последующем производится постепенное, медленное снижение дозы преднизолона, не более, чем на 2,5 мг каждые 10–14 дней под контролем сывороточной активности аланиновой аминотрансферазы, содержания в крови γ-глобулинов, величины тимоловой пробы. Через 1,5–2,5 месяца удается перейти на прием поддерживающей дозы 7,5–10,0 мг в сутки. Длительность курса лечения может составить 3 и больше месяцев.

При лечении синдрома гиперспленизма длительность глюкокортикостероидной терапии,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

как правило, меньшая и колеблется обычно в пределах 20—40 дней.

При аутоиммунном циррозе печени начальная суточная доза преднизолона составляет 30—40 мг (при очень высокой активности даже 60 мг). Методика лечения в целом аналогична методике лечения аутоиммунного гепатита (см. соответствующий раздел главы «Лечение хронического гепатита»).

При лечении цирроза печени глюкокортикостероидами следует помнить о развитии побочных эффектов: нарушение углеводного обмена (у предрасположенных лиц возможно даже развитие сахарного диабета), развитие эрозий и язв гастродуоденальной зоны; остеопороз; кушингоидный синдром; угнетение функции надпочечников, атрофия мышц, инфекционные осложнения. Чем больше суточная доза глюкокортикостероидов и чем длительнее курс лечения этими препаратами, тем больше вероятность развития побочных эффектов.

При декомпенсированном циррозе печени любой этиологии лечение глюкокортикостероидами не показано, особенно в терминальной стадии. Глюкокортикоиды в этой ситуации способствуют присоединению инфекционных осложнений и сепсиса, изъязвлению желудочно-кишечного тракта, остеопорозу, а также уменьшению продолжительности жизни больных.

Противопоказания к назначению глюкокортикоидов: сахарный диабет, обострение язвенной болезни, желудочно-кишечные кровотечения, активные формы туберкулеза легких, гипертоническая болезнь с высоким уровнем артериального давления, наклонность к инфекционным, септическим заболеваниям, хронические бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции, системные микозы, злокачественные опухоли в анамнезе, катаракта, эндогенные психозы.

Лечение негормональными иммунодепрессантами

Из негормональных иммунодепрессантов используется преимущественно *азатиоприн* (имуран). О механизме действия азатиоприна см. подробно в главе «Лечение аутоиммунного гепатита». Здесь лишь отметим, что азатиоприн является конкурентным антагонистом гипоксантина, нарушает синтез нуклеиновых кислот и рибонуклеотидов, обладает иммунодепрессантным и цитостатическим действием. Основными показаниями к применению азатиоприна являются: высокая активность иммуновоспалительного процесса при циррозе печени (прежде всего, при аутоиммунном циррозе печени) при отсутствии эффекта от лечения преднизолоном, а также при развитии побочных явлений глюкокортикостероидной терапии или глюкокортикостероидной зависимости (присоединение азатиоприна позволяет уменьшить суточную дозу глюкокортикоидов). По этим же показаниям азатиоприн назначается также при первичном билиарном циррозе печени. Как правило, азатиоприн добавляется к преднизолону. Суточная доза азатиоприна составляет 50—100 мг (в таблетках по 50 мг 1—2 раза в день) и не должна превышать 1,5 мг/кг массы тела.

Чаще всего в течение первой недели назначают 20—30 мг преднизолона и 50 мг азатиоприна, в последующем после получения эффекта дозу преднизолона снижают на 2,5—5 мг в неделю до поддерживающей (7,5—10 мг) и продолжают лечение преднизолоном в этой суточной дозе в комбинации с 25—50 мг азатиоприна.

Необходимо отметить, что для того, чтобы азатиоприн проявил антидепрессантный эффект, необходима сохранность функциональной способности печени. Это связано с тем, что только при сохраненной белковообразовательной функции печени образуется метаболит азатиоприна, подавляющий иммунные и аутоиммунные реакции.

При лечении азатиоприном возможно развитие побочных эффектов, таких, как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластный эритропоэз, диспептические расстройства (анорексия, тошнота, рвота), лекарственная лихорадка, кожные сыпи, миалгии и полиартралгии, острая почечная недостаточность, интерстициальный пневмонит, вторичные инфекционные заболевания. Возможно также ухудшение функции печени.

Противопоказания к лечению азатиоприном: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, индивидуальная гиперчувствительность к препарату, печеночная недостаточность, беременность. Азатиоприн противопоказан также при декомпенсированном циррозе печени, особенно при развитии печеночной недостаточности.

Лечение препаратами, угнетающими синтез соединительной ткани в печени

Избыточный синтез соединительной ткани в печени при циррозе печени является важнейшим патогенетическим фактором. В развитии фиброза печени основную роль играют звездчатые клетки и клетки Купфера, продукция большого количества цитокинов и факторов фиброгенеза, а также гипер-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

продукция звездчатыми клетками металлопротеиназ, разрушающих белки матрикса. Для подавления избыточного синтеза соединительной ткани в печени в последние годы стали применять *колхицин.* Он повышает активность аденилатциклазной системы в мембране гепатоцитов, усиливает процессы лизиса избыточно образующейся соединительной ткани, подавляет активность металлопротеиназ. Колхицин назначается внутрь в суточной дозе 1 мг в день 5 дней в неделю в течение 1–5 лет. Еще в 1984 г. Pimstone и French сообщили об успешном длительном лечении больных алкогольным циррозом печени колхицином в течение 14,5 месяцев. Авторы отметили улучшение общего состояния больных, уменьшение клинических проявлений портальной гипертензии. И все же окончательно вопрос о лечении колхицином не решен.

Следует отметить, что глюкокортикоиды также обладают способностью тормозить синтез соединительной ткани в печени.

Лечение осложнений цирроза печени

Лечение асцита

Асциты являются серьезным осложнением циррозов печени и встречаются у 50 % пациентов при длительности заболевания более 10 лет. Появление асцита является важным фактором, определяющим жизненный прогноз при циррозе печени (50-процентная смертность в течение двух лет после развития асцита) и служит показанием для трансплантации печени. В связи с увеличением частоты выявления алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени в будущем ожидается значительный рост частоты болезней печени в сочетании с их тяжелым осложнением — циррозом.

Международное общество по лечению асцита (International Ascites Club) выделяет следующие формы асцита:

Неосложненный асцит — асцит без инфицирования и не сопровождающийся развитием гепаторенального синдрома. Выделяют три степени неосложненного асцита:

- 1 (легкий) — асцит выявляется только с помощью УЗИ.
- 2 (умеренный) — асцит проявляется умеренным симметричным увеличением живота.
- 3 (тяжелый) — асцит проявляется значительным увеличением живота и растяжением брюшной стенки.

Рефрактерный (резистентный) асцит — асцит, который не уменьшается при адекватной терапии мочегонными препаратами, либо быстро рецидивирует (в том числе, после лечебного парацентеза), несмотря на лекарственную терапию. Выделяют две различные подгруппы рефрактерных асцитов.

- *Асцит, резистентный к диуретикам* — асцит, устойчивый к натрий-обедненной диете (содержание соли в рационе менее 90 ммоль (5,2 г) в день) и интенсивной мочегонной терапии (спиронолактон 400 мг/день и фуросемид 160 мг/день в течение по меньшей мере одной недели).
- *Асцит с непереносимостью диуретиков* — асцит, рефрактерность которого к лечению обусловлена развитием побочных эффектов диуретиков, что не позволяет использовать эффективные дозы мочегонных препаратов.

Патогенез асцита

Выделяют два ключевых патогенетических фактора развития асцита — задержка натрия и воды и портальная (синусоидная) гипертензия.

Роль портальной гипертензии

При портальной гипертензии повышается гидростатическое давление внутри синусоидов печени, что способствует транссудации жидкости в брюшную полость. У пациентов с пресинусоидной портальной гипертензией без цирроза печени асцит развивается редко. Асцит не наблюдается у пациентов с хронической изолированной внепеченочной окклюзией портальной вены или при портальной гипертензии, не связанной с циррозом, например, при врожденном фиброзе печени, за исключением случаев внезапного угнетения функции печени (в частности, после массивного желудочно-кишечного кровотечения). Напротив, острый тромбоз печеночной вены, вызывающий постсинусоидную портальную гипертензию, обычно приводит к асциту. Портальная гипертензия развивается вследствие характерных для цирроза структурных изменений печеночной ткани и повышенного кровотока в органах брюшной полости. Прогрессирующее развитие соединительной ткани и формирование узелков изменяет нормальную сосудистую архитектонику печени и увеличивает сопротивление сосудов портальной системы. По мере отложения коллагена в пространствах Диссе синусоиды становятся менее растяжимыми. В последних исследованиях показано, что активация печеночных звездчатых клеток может изменять тонус синусоидов и,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

таким образом, оказывать влияние на давление в воротной вене.

Эндотелиальные клетки синусоидов формируют чрезвычайно пористую мембрану, которая практически полностью проницаема для макромолекул, включая протеины плазмы крови. Для сравнения, поры капилляров внутренних органов имеют размеры в 50-100 раз меньшие, чем поры синусоидов печени. Как следствие, градиент внутрипеченочного транссинусоидального онкотического давления практически равен нулю, в то время, как транскапиллярный градиент в органах брюшной полости составляет 0,8-0,9 (80-90 % максимального). При таком диапазоне величин градиента онкотического давления изменение содержания альбумина в плазме крови оказывает минимальное влияние на перемещение жидкости между микрососудами и тканями. В связи с этим, прежнее представление о формировании асцита вследствие снижения онкотического давления можно считать устаревшим, содержание альбумина в плазме в незначительной степени влияет на частоту формирования асцита. Критическим фактором развития асцита является портальная гипертензия, асцит редко развивается у пациентов с печеночно-портальным венозным градиентом давления менее 12 мм рт. ст. И наоборот, создание порто-кавального шунта с целью снижения давления в воротной вене часто приводит к исчезновению или уменьшению асцита.

Патофизиология задержки натрия и воды

Считается, что одним из ключевых факторов патогенеза нарушения функции почек и задержки натрия при циррозе печени является развитие системной вазодилатации, которая вызывает уменьшение эффективного объема артериальной крови и гипердинамический тип гемодинамики. Механизм, ответственный за дилатацию сосудов неизвестен, он может включать как увеличение сосудистого синтеза оксида азота, простациклина, а так и изменения содержания в плазме крови глюкагона, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина.

Вместе с тем, изменения гемодинамики зависят от положения тела, в исследованиях Bernardi и соавторов были показаны значительные изменения секреции предсердного натрийуретического пептида и системной гемодинамики при изменении положения тела. Хотя в последних работах ставится под сомнение снижение эффективного артериального объема при циррозе печени, считается общепринятым, что в положении лежа на спине отмечается вазодилатация и повышение сердечного выброса.

Развитие почечной вазоконстрикции при циррозе печени частично является гомеостатической реакцией, включающей увеличение почечной симпатической активности и активацию ренин-ангиотензиновой системы для поддержания артериального давления в условиях системной вазодилатации. Уменьшение почечного кровотока снижает скорость клубочковой фильтрации и, таким образом, уменьшает поступление натрия в первичную мочу. При циррозе отмечается увеличение реабсорбции натрия как в проксимальных, так и в дистальных канальцах. Увеличение реабсорбции натрия в дистальных канальцах происходит вследствие повышения содержания циркулирующего альдостерона. Однако, у некоторых пациентов с асцитом отмечается нормальное содержание альдостерона в плазме, что позволяет предположить, что повышенная реабсорбция натрия в дистальных канальцах может быть связана с увеличением чувствительности почки к альдостерону или с другими неустановленными механизмами.

При компенсированном циррозе задержка натрия может возникать и при отсутствии вазодилятации и значимой гиповолемии. Синусоидная портальная гипертензия может уменьшать почечный кровоток даже при отсутствии гемодинамических изменений в большом круге кровообращения, что позволяет предположить существование гепато-ренального рефлекса. Аналогичным образом, в дополнение к системной вазодилятации, тяжесть заболевания печени и выраженность портальной гипертензии также вносят свой вклад в нарушение гомеостаза натрия при циррозе печени.

Диагностика

Начальные исследования

Лежащее в основе асцита заболевание часто диагностируется на основании анамнеза и физикального исследования. Не следует всегда считать, что у злоупотребляющего алкоголем пациента имеется именно алкогольная болезнь печени. Диагностика должна быть направлена на выявление причины асцита. Обследование при поступлении должно включать диагностический парацентез с определением в асцитической жидкости содержания альбумина или белка, активности амилазы, количества нейтрофилов и посевом асцитической жидкости на культуру. Цитологический анализ пери-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

тонеальной жидкости должен быть рекомендован при клиническом подозрении на онкологическую природу асцита. Должно выполняться абдоминальное ультразвуковое исследование для оценки состояния печени, поджелудочной железы и лимфатических узлов, а также для выявления спленомегалии, которая может быть признаком портальной гипертензии. Биохимическое исследование крови включает определение содержания мочевины и электролитов, протромбинового времени, печеночные функциональные тесты. Также должен быть выполнен развернутый общий анализ крови.

Диагностический парацентез

Типичное место пункции — 15 см латеральнее пупка, обычно в левом или правом нижнем квадранте живота. Требуется внимательность, чтобы избежать повреждения увеличенной печени и селезенки,. Нижняя и верхняя эпигастральные артерии проходят непосредственно латеральнее пупка по направлению к срединной паховой точке и также не должны быть повреждены. Для диагностических целей необходимо извлечь 10-20 мл асцитической жидкости и ввести ее в два флакона с гемокультурой и пробирку с ЭДТК, а также использовать для исследований, описанных выше. Осложнения после асцитической пункции встречаются примерно у 1 % пациентов (гематома брюшной стенки), но они редко приводят к серьезным последствиям и угрожают жизни. Более серьезные осложнения, такие как гемоперитонеум или перфорация кишечника очень редки (менее 1 на 1000 пункций). Парацентез не противопоказан и пациентам с нарушением свертывания крови. У большинства пациентов с асцитом вследствие цирроза печени наблюдается увеличение протромбинового времени и тромбоцитопения различной степени выраженности. Нет данных, обосновывающих использование свежезамороженной плазмы перед парацентезом, однако при тяжелой тромбоцитопении (менее 40 000/мкл) большинство клиницистов используют тромбоцитарную массу для снижения риска кровотечения.

Исследование асцитической жидкости

Подсчет числа нейтрофилов и посев перитонеальной жидкости на культуру

Все пациенты должны быть обследованы на предмет развития спонтанного бактериального перитонита (СБП), который встречается приблизительно у 15 % пациентов с циррозом и асцитом, поступающих в лечебное учреждение. Если количество нейтрофилов в жидкости более 250 клеток/мм^3 (0,25x10^9 /л), диагностировать СБП можно при отсутствии верифицированной перфорации или воспаления внутреннего органа. Количество эритроцитов при цирротических асцитах обычно меньше 1000 клеток в 1 мм^3, геморрагическая асцитическая жидкость (> 50 000 кл/мм^3) встречается только в 2 % случаев. Причиной почти 30 % циррозов с геморрагическим асцитом является печеночноклеточная карцинома. Однако у половины пациентов причину геморрагического асцита установить не удается. Окраска жидкости по Грамму не показана, так как редко бывает информативной. Чувствительность окраски на микобактерии крайне низкая, в то время как чувствительность посева на микобактерии достигает 50 %. Некоторые исследования показывают, что иннокуляция перитонеальной жидкости в флакон с гемокультурой позволяет выявить микроорганизмы в 72-90 % случаев, тогда как доставка жидкости в лабораторию в стерильной посуде способствует выявлению организмов только в 40 % случаев СБП.

Белок и амилаза в асцитической жидкости

В зависимости от концентрации белка в асцитической жидкости асциты условно разделяют на экссудаты и транссудаты (> 25 г/л, или < 25 г/л, соответственно). Цель данного подразделения — помочь установить причину асцита. Так, онкологические заболевания — классическая причина экссудативного асцита, а цирроз проявляется транссудативным асцитом. Тем не менее, на практике встречается ряд противоречий. Например, часто предполагается, что сердечные асциты имеют транссудативный характер, хотя в клинической практике это отмечается редко. Содержание белка в асцитической жидкости более 25 г/л встречается почти у 30 % пациентов с неосложненным циррозом, а у пациентов с циррозом и туберкулезным асцитом может наблюдаться низкое содержание белка в асцитической жидкости. Градиент альбумина между сывороткой крови и асцитической жидкостью (сывороточно-асцитический альбуминовый градиент, СА-АГ) высокоинформативен в дифференциальной диагностике асцитов, его точность достигает 97 % (табл. 62.6). Он вычисляется по формуле: СА-АГ = концентрация альбумина в сыворотке — концентрация альбумина в асцитической жидкости.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 62.6. Дифференциально-диагностическое значение сывороточно-асцитического альбуминового градиента (СА-АГ)

СА-АГ ≥ 11 г/л	СА-АГ < 11 г/л
Цирроз	Злокачественное новообразование
Сердечная недостаточность	Панкреатит
Нефротический синдром	Туберкулез

Так как высокий уровень амилазы в асцитической жидкости является диагностическим признаком панкреатического асцита, этот показатель следует определять у пациентов с клиническим подозрением на заболевание поджелудочной железы.

Цитологическое исследование асцитической жидкости

Только 7 % цитологических исследований перитонеальной жидкости дают положительный диагностический результат. Тем не менее, цитологическое исследование имеет 60-90 %-ную точность при диагностике злокачественных асцитов, особенно, когда исследуется несколько сотен миллилитров жидкости и используются методики ее концентрации. Лечащий врач до проведения парацентеза должен выяснить в цитологической лаборатории требования, предъявляемые к исследуемой жидкости. Следует учитывать, что цитологическое исследование асцитической жидкости не является методом выбора для диагностики первичного печеночноклеточного рака.

Общие рекомендации по лечению

При впервые диагностированном асците требуется обязательная госпитализация больного, при этом преследуются следующие цели:

- дифференциальная диагностика асцита и исключение других возможных причин асцита (злокачественных новообразований, констриктивного перикардита, синдрома Бадда-Киари, тяжелого гипотиреоза и др.);
- разработка лечебной тактики при асците, которая будет рекомендована больному далее, на амбулаторном этапе.

Лечение больного с циррозом печени, осложнившимся отечно-асцитическим синдромом, проводится под контролем следующих показателей (независимо от выраженности асцита):

- ежедневное измерение количества выпитой жидкости и суточного диуреза;
- ежедневное взвешивание больного;
- ежедневное измерение артериального давления, частоты пульса;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, определение количества асцитической жидкости в динамике (до лечения и в ходе и в конце стационарного лечения, а также после выписки больного из стационара, на амбулаторном этапе);
- ультразвуковое исследование плевральных полостей (для своевременного выявления гидроторакса);
- определение содержания в крови натрия, калия, хлоридов, кальция, креатинина, мочевины (до и после лечения);
- общий анализ крови и мочи;
- определение содержания в крови общего белка и альбумина (гипопротеинемия и гипоальбуминемия могут быть причиной безуспешного лечения асцита).

Лечение асцита проводится дифференцированно в зависимости от его выраженности (умеренный, напряженный, рефрактерный), однако существуют лечебные мероприятия, которые необходимо выполнять при любом варианте асцита:

- устранение возможного фактора, способствовавшего развитию асцита;
- соблюдение постельного режима (особенно важно в начале лечения асцита);
- лечебное питание (с ограничением содержания натрия в рационе больного);
- рациональная диуретическая терапия.

Занимаясь лечением асцита, врач должен принять решение также по таким вопросам, как необходимость парацентеза и хирургического лечения асцита.

Устранение факторов, которые могли спровоцировать появление асцита у больного, ранее не имевшего отечно-асцитического синдрома, имеет очень большое значение, так как значительно облегчает лечение асцита.

Факторы, которые могут провоцировать развитие асцита у больного циррозом печени:

- продолжающееся злоупотребление алкоголем;
- несоблюдение диеты (употребление большого количества поваренной соли и продуктов, богатых ею);

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- нарушение дозы и режима приема лекарственных препаратов, рекомендованных больному в доаситической стадии;
- применение нестероидных противовоспалительных препаратов;
- инфузии солевых растворов, содержащих натрий;
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и гастроинтестинальные кровотечения другой природы;
- тромбоз воротной вены (распознается с помощью ультразвукового исследования печени и воротной вены);
- трансформация цирроза в цирроз-рак печени с канцероматозом брюшины;
- инфекционные осложнения.

Лечение умеренного (ненапряженного, неосложненного) асцита

Режим больного

Следует соблюдать постельный режим, рекомендуется большую часть суток находиться в горизонтальном положении. Горизонтальное положение уменьшает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличивает почечный кровоток, способствует усилению диуреза. После успешного купирования асцита режим больного можно постепенно расширять (под контролем суточного диуреза).

Вместе с тем следует учесть, что длительный постельный режим вызывает атрофию мускулатуры и поэтому не рекомендуется при неосложненном асците.

Лечебное питание

Основными принципами лечебного питания при асците у больного циррозом печени являются сбалансированное питание, обеспечение необходимой энергетической ценности рациона, значительное ограничение содержания натрия в диете. Обычно энергетическая ценность рациона колеблется от 1600 до 2000 ккал (то есть она снижается с учетом пребывания больного на постельном режиме). Конечно, необходимо также учитывать и степень нутритивной недостаточности. Обычно количество белка в суточном рационе составляет до 1,0 г/кг массы тела, в том числе 40–50 г белков животного происхождения, количество углеводов — 300–400 г, жиров — до 80–90 г. Количество жидкости может достигать 1,0–1,5 л в сутки (с учетом выраженности асцита, суточного диуреза), количество поваренной соли — от 0,5 г до 1,0–2,0 г в сутки.

Не было проведено исследований, изучающих преимущества или недостатки ограничения жидкости для разрешения асцита. Большинство специалистов соглашаются, что ограничение жидкости не имеет значения у пациентов с неосложненным асцитом. Несмотря на это, ограничение жидкости у пациентов с асцитом и гипонатриемией является стандартным подходом во многих медицинских центрах. Однако, мнения об оптимальном ведении таких пациентов весьма противоречивы, и на данный момент мы не можем четко сказать, к чему стоит склоняться. Большинство гепатологов назначают таким пациентам строгое ограничение жидкости. Однако, такое лечение кажется нелогичным в свете современных представлений о патогенезе гипонатриемии и может усилить тяжесть центральной гиповолемии, что ведет к повышению неосмотической секреции антидиуретического гормона (АДГ). Это может привести к дальнейшему увеличению содержания циркулирующего АДГ и к дальнейшему угнетению функции почек. Нарушение клиренса свободной воды наблюдается у 25-60 % пациентов с асцитами, связанными с циррозом печени, у многих из них развивается спонтанная гипонатриемия. По этой причине некоторые гепатологи являются сторонниками инфузий плазмы для нормализации и ингибирования высвобождения АДГ. Появляются данные, поддерживающие использование специфических антагонистов вазопрессиновых рецепторов 2 типа при лечении гипонатриемии, но влияние такого лечения на течение заболевания и смертность остается не известным. У пациентов, ожидающих трансплантации печени, важно избежать развития тяжелой гипонатриемии, так как она может увеличить риск лизиса миелиновых волокон в центральной нервной системе (в области центрального моста) при вливании жидкости во время хирургического вмешательства.

Самое главное в диете — ограничение содержания натрия до 500 мг/сутки, что соответствует 1,25 г соли и даже ниже. Употребление более 750 мг натрия в сутки ведет к развитию асцита, при этом каждый 1 г натрия задерживает 200 мл жидкости.

По сути, основная задача лечения асцита любой степени выраженности заключается в том, чтобы количество натрия, выводимого с мочой, было больше количество натрия, принимаемого с пищей в течение суток.

Составляя рацион больного, надо учитывать содержание натрия в употребляемых продуктах

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

и напитках (см. приложение). Следует помнить, что *богатыми натрием продуктами являются* хлеб ржаной (392–610 мг/100 г, хлеб пшеничный (366–592 мг/100 г), булки (380–578 мг/100 г); твердые сыры (содержание натрия колеблется от 820 до 1100 мг/100 г в зависимости от вида сыра); майонез (508–513 мг/100 г); сосиски (700–900 мг/100 г); колбасы копченые (от 1550 до 2430 мг/100 г в зависимости от вида и от сорта); сельдь атлантическая (до 4000–4800 мг/100 г); шпроты (630 мг/100 г), овощные консервы (500–700 мг/100 г).

Малое количество натрия (не более 30 мг в 100 г) содержится в овощах, фруктах, ягодах, арбузах, дынях, тыкве, цитрусовых.

Количество натрия в рыбе колеблется в зависимости от вида рыбы. Так, например, в 100 г карпа содержится 50 мг натрия, в 100 г камбалы — 200 мг натрия, в 100 г скумбрии — 100 мг натрия, в 100 г хека — 140 мг натрия, в 100 г щуки — 40 мг натрия.

Больные часто вместо обычной воды употребляют минеральные воды. Полезно знать, что в 100 мл минеральной воды Ессентуки № 4 содержится 290 мг натрия, в 100 мл Арзни — 200 мг натрия, в 100 мл Боржоми — 200 мг натрия — то есть это минеральные воды, богатые натрием. Напротив, минеральная вода Нарзан бедна натрием (в 100 мл содержится 20 мг натрия). В 100 мл Славяновской минеральной воды содержится 80 мг натрия.

Следует учитывать, что достаточно большие количества натрия содержатся в некоторых инфузионных растворах, которые нередко вводятся больным внутривенно капельно. Так, 400 мл гемодеза содержат около 2162 мг натрия; 400 мл полиглюкина — 1417 мг натрия; 400 мл реополиглюкина — 1417 мг натрия; 1 л вамина — 2300 мг натрия; 500 мл дисоля — 1265 мг натрия; 400 мл трисоля — 1224 мг натрия.

Некоторые лекарственные препараты, особенно растворимые (шипучие) таблетки, содержат большое количество натрия. Антибиотики для внутривенного введения обычно содержат 2,1–3,6 ммоль натрия на 1 г активного вещества, а раствор ципрофлоксацина для внутривенного введения содержит 30 ммоль натрия в 200 мл (400 мг активного вещества). Хотя, в целом у пациентом с асцитом предпочтительно избегать инфузии жидкости, содержащих натрий, существуют клинические ситуации, например, развитие гепаторенального синдрома или повреждение почек с выраженной гипонатриемией, когда может быть показано проведение объемной экспансии с применением кристаллоидных или коллоидных растворов. Пациентам с гепаторенальным синдромом показано введение изотонического раствора натрия хлорида.

Примерный суточный рацион пациента с асцитом (диета без добавления соли) (Sherlock, 1997)

Завтрак
- манная каша со сливками и сахаром или печеными фруктами;
- 60 г бессолевого хлеба или бессолевых сухарей с несоленым маслом или мармеладом (желе или медом);
- 1 яйцо;
- чай или кофе с молоком.

Обед
- 60 г говядины или мяса домашней птицы или 90 г белой рыбы;
- картофель;
- зелень или листовой салат;
- фрукты (свежие или печеные).

Полдник
- 60 г бессолевого хлеба;
- несоленое масло, джем, мед или помидор;
- чай или кофе с молоком.

Ужин
- суп без соли или 1 грейпфрут;
- говядина, мясо домашней птицы или рыба (как на обед);
- картофель;
- зелень или листовой салат;
- фрукты (свежие или печеные) или желе из фруктового сока и желатина;
- сметана;
- чай или кофе с молоком.

Энергетическая ценность рациона 2000–2200 ккал, содержание белка — до 70 г/сут; содержание натрия — 380–450 мг/сут (18–20 ммоль).

Приблизительно у 15–20 % можно добиться положительных результатов через 3–4 дня соблюдения постельного режима и диеты с ограничением натрия даже без приема диуретиков. Как правило, в этом случае речь идет о пациентах с впервые возникшим отечно-асцитическим синдромом с нормальной клубочковой фильтрацией и умеренно выраженным синдромом цитолиза гепатоцитов, а также у пациентов, у которых развитию асцита способствовало большое употребление натрия с пищей и минеральной водой.

Лечение диуретиками

Как правило, у большинства больных с асцитом, даже умеренно выраженным, соблюдение постельного режима и диеты с ограничением натрия все-таки не приводит к ликвидации отечно-асцитического синдрома и таким больным

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

приходится применять диуретики. Подробно о классификации, механизме действия диуретиков см. в главе «Лечение хронической сердечной недостаточности». Здесь лишь отметим, что чаще всего при лечении асцита применяются антагонисты альдостерона и петлевые диуретики (фуросемид, урегит, торасемид — диувер), реже — тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, бринальдикс, хлорталидон).

Суточная доза диуретиков подбирается обязательно с учетом массы тела и суточного диуреза, окружности живота, а также количества выпитой за сутки жидкости. Эти показатели должны определяться ежедневно.

Доза диуретика должна быть такой, чтобы потеря массы тела составляла 1 кг/сут у больного с асцитом и периферическими отеками и 500—700 г/сут — при наличии только асцита и отсутствии периферических отеков (Runyon и соавт., 1998). Снижение массы тела менее 300 г/сут указывает на неэффективность лечения. При лечении диуретиками необходимо следить также за содержанием в крови калия, натрия, хлоридов, мочевины, креатинина.

Существует 2 тактики лечения диуретиками асцита: монотерапия антагонистами альдостерона или петлевым диуретиком (реже тиазидным или тиазидоподобным) и комбинированная терапия антагонистом альдостерона и петлевым диуретиком (наиболее частый вид диуретической терапии.

Монотерапия антагонистами альдостерона (т. е. изолированное использование этой группы диуретиков) рекомендуется пациентам с минимальным асцитом.

Антагонисты альдостерона блокируют внутриклеточные рецепторные поля для альдостерона в канальцевом эпителии почки. Антагонисты альдостерона *(верошпирон, альдактон, спиронолактон)* действуют на уровне конечного отрезка дистальных извитых канальцев и кортикального сегмента собирательных трубочек. В результате блокады действия альдостерона уменьшается реабсорбция натрия и увеличивается экскреция его с мочой, увеличивается реабсорбция калия и уменьшается экскреция его с мочой (калийсберегающие диуретики). Следует помнить о возможных побочных эффектах антагонистов альдостерона: гинекомастии, снижении либидо и потенции у мужчин, гиперкалиемии. Лечение верошпироном (альдактоном) следует проводить под контролем уровня калия в крови. Верошпирон противопоказан при выраженной почечной недостаточности, для которой характерна гиперкалиемия. Период полувыведения антагонистов альдостерона составляет около 5 дней, а эффект изолированного приема проявляется спустя 10—14 дней.

А. С. Логинов и Ю. Е. Блок (1987) рекомендуют назначать верошпирон вначале в суточной дозе 75—150 мг и при недостаточной эффективности через неделю повысить суточную дозу до 200 мг, при чрезмерном диурезе снизить суточную дозу до 25—50 мг.

С. Д. Подымова (2005) рекомендует принимать верошпирон в дозе 150—200 мг в сутки, через 7—10 дней снизить дозу до 100—150 мг в сутки с последующим назначением поддерживающих доз 75—100 мг в сутки в течение многих месяцев и лет. Больным с респираторным алкалозом и метаболическим ацидозом, обычно при декомпенсированном циррозе с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью, назначают меньшие дозы верошпирона, начиная с 50—75 мг в сутки с учетом функционального состояния печени.

Stassen, McCullough (1985) рекомендуют начинать лечение верошпироном с дозы 200 мг в сутки, при отсутствии мочегонного эффекта через 3 дня доза увеличивается до 400 мг в сутки. Moorek и Aithal (2006) рекомендуют применять верошпирон в начальной суточной дозе 100 мг, затем дозу препарата можно повышать каждые 3 дня на 100 мг, максимально до 400 мг/сут. При отсутствии адекватного ответа добавляют петлевые диуретики, например, фуросемид 40 мг в сутки — при необходимости суточную дозу увеличивают на 40 мг каждые 2-3 дня.

Монотерапия петлевыми диуретиками. Петлевые диуретики угнетают реабсорбцию натрия и воды преимущественно в области восходящего колена петли Генле нефрона. Петлевые диуретики оказывают наиболее мощное натрийуретическое действие. К петлевым диуретикам относятся фуросемид, этакриновая кислота (урегит), буметанид и торасемид.

Фуросемид и буметанид оказывают небольшое дополнительное действие на проксимальный отдел канальцев. Наиболее широкое применение среди петлевых диуретиков получил *фуросемид* (лазикс). Начальная разовая доза фуросемида может колебаться от 20 до 80 мг, обычно препарат принимают утром натощак. Можно распределить суточную дозу фуросемида на 2 приема (если она приближается к 80 мг) — рано утром и в середине дня, чтобы избежать никтурии (она нарушает ночной сон больного). Далее, после уменьшения отечно-асцитического синдрома переходят на поддерживающую дозу фуросемида (20—40 мг в сутки), которую можно принимать

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ежедневно или через день. Недостатком фуросемида является его непродолжительный эффект — всего лишь в течение 4–6 часов. Возможен феномен рикошета — резкое уменьшение натрийуретического эффекта в конце действия препарата после выраженного натрийуреза сразу после приема. Для фуросемида свойственен синдром отмены, т. е. антидиуретический эффект сразу после прекращения приема фуросемида.

Этакриновая кислота (урегит) — применяется при умеренном асците внутрь вначале в дозе 50–100 мг/сут в один или два приема (в первой половине дня), в последующем при необходимости дозу можно увеличивать на 25–50 мг/сут, максимальная суточная доза — 400 мг/сутки, поддерживающая доза — 50–200 мг/сутки.

Начало действия этакриновой кислоты при приеме внутрь — 30–40 минут, длительность действия около 6 часов.

Торасемид (диувер) — более перспективный по сравнению с фуросемидом петлевой диуретик в силу большей продолжительности действия и отсутствия феномена отмены. Препарат выпускается в таблетках по 5, 10, 20 мг и в капсулах по 100 мг, а также в ампулах по 2 и 5 мл с содержанием торасемида 10 мг в 1 мл. При асците торасемид рекомендуется применять по 20 мг 1 раз в день утром, при необходимости в последующем через 3–4 дня можно повысить дозу до 30–40 мг в сутки и даже более (до 100 мг).

Все петлевые диуретики выпускаются также в ампулах для парентерального введения:

- *фуросемид* в ампулах по 2 мл (в 1 мл 10 мг);
- *этакриновая кислота (урегит)* в ампулах, содержащих 50 мг препарата;
- *торасемид* (диувер) в ампулах по 2 и 5 мл (в 1 мл 10 мг препарата).

При умеренном асците петлевые диуретики внутривенно применяются редко в связи с достаточной эффективностью комбинированной пероральной терапии петлевыми диуретиками и антагонистами альдостерона. Однако в некоторых случаях даже при умеренном асците может нарушаться всасываемость петлевых диуретиков в кишечнике, тогда эффективность пероральных форм снижается и может появиться необходимость внутривенного введения петлевых диуретиков.

Монотерапия тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом

Гидрохлортиазид тормозит реабсорбцию натрия и воды преимущественно в начальной части дистальных извитых канальцев (именно в этом участке нефрона реабсорбируется около 7–10 % профильтрованного натрия из первичной мочи).

Гидрохлортиазид (гипотиазид) может применяться при асците в дозе 25–50 мг 1 раз в день утром в течение нескольких дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 25–12,5 мг в сутки ежедневно. Необходимо отметить, что монотерапия гидрохлортиазидом при асците широкого применения не получила в силу следующих обстоятельств:

- быстрое и частое развитие гипокалиемии и гипонатриемии, что создает высокий риск развития у больных циррозом печени с асцитом печеночной энцефалопатии, а также нарушений ритма сердца;
- нарушение толерантности к углеводам, что усугубляет течение уже существующего сахарного диабета или способствует его развитию у предрасположенных лиц;
- нарушение обмена мочевой кислоты, развитие или усугубление гиперурикемии, что может провоцировать развитие приступов подагры;
- менее выраженная терапевтическая эффективность монотерапии гидрохлортиазидом по сравнению с комбинированной терапией диуретиками.

Комбинированная терапия антагонистами альдостерона и петлевыми диуретиками

Большинство больных с умеренно выраженным асцитом нуждается все-таки в комбинированной терапии антагонистами альдостерона и петлевыми диуретиками. Наиболее часто пациенты принимают одновременно антагонист альдостерона (спиронолактон, альдактон, верошпирон) и петлевой диуретик фуросемид (лазикс). или лучше торасемид (диувер)

В начале лечения рекомендуется однократный утренний прием *спиронолактона* (верошпирона, альдактона) 100 мг и *фуросемида* (лазикса) 40 мг. Это соотношение диуретиков, как правило, обеспечивает оптимальный диурез и позволяет поддерживать нормокалиемию. При отсутствии должного терапевтического эффекта (недостаточная потеря массы тела и недостаточный суточный диурез) постепенно повышают суточные дозы препаратов, максимальная суточная доза спиронолактона может составить 400 мг, фуросемида — 160 мг. После достижения выраженного терапевтического эффекта можно попытаться перейти на прием верошпирона в поддерживающей дозе 75 мг в сутки и фуросемида в дозе 20–40 мг.

Представляется также рациональной комбинация антагониста альдостерона спиронолактона (верошпирона) и петлевого диуретика торасемида (диувера), но пока она является недостаточно изученной.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

При умеренно выраженном асците могут быть полезны также следующие комбинации диуретиков:

- верошпирон 150–200 мг/сут + этакриновая кислота (урегит) 25–100 мг/сут;
- верошпирон (спиронолактон) 100–150 мг/сут + триампур композитум (2–4 таблетки в сутки).

Триампур композитум — комбинированный диуретик, содержащий в 1 таблетке 25 мг триамтерена (калийсберегающий антагонист альдостерона) и 12,5 мг гидрохлортиазида.

При умеренно выраженном асците вышеизложенная терапия обычно является эффективной. При упорно сохраняющемся асците можно рекомендовать на 1–2 дня следующие комбинации мочегонных средств (указаны суточные дозы препаратов):

- фуросемид 80 мг + гидрохлортиазид 100 мг + спиронолактон (верошпирон, альдактон) 200 мг;
- фуросемид 80 мг + бринальдикс (тиазидоподобный диуретик) 40 мг + спиронолактон 200 мг;
- фуросемид 80 мг + оксодолин (тиазидоподобный диуретик) 100 мг + спиронолактон 200 мг.

После проведения лечения в течение 1–2 дней обычно удается «сдвинуть асцит с мертвой точки», то есть получить положительный терапевтический эффект.

Следует подчеркнуть необходимость мониторинга уровня альбумина в крови. *Гипоальбуминемия* способствует развитию и поддержанию отечно-асцитического синдрома. При наличии гипоальбуминемии следует применить препараты, улучшающие функцию гепатоцитов (см. выше), а также вводить внутривенно капельно белковые препараты — 20 % раствор альбумина, нативную или свежезамороженную плазму.

Лечение белковыми препаратами способствует повышению содержания альбумина и коллоидно-осмотического давления плазмы. Разовая доза плазмы составляет 150–200 мл, на курс 4–5 вливаний. 20 % раствор альбумина вводят внутривенно в разовой дозе 100–150 мл, на курс 5–6 вливаний.

При лечении мочегонными средствами возможны *побочные эффекты*, которые необходимо своевременно диагностировать и корригировать.

Наиболее значимым побочным эффектом, особенно при обильном диурезе, является *гипокалиемия*. Она проявляется мышечной слабостью, в наиболее тяжелых случаях парезами, нарушениями сердечного ритма, значительным снижением величины зубца T, его уплощением, смещением интервала ST книзу от изолинии. Гипокалиемия корригируется внутривенным капельным введением 40–50 мл 4 % раствора калия хлорида в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и калиевой диетой. Наряду с гипокалиемией наблюдается повышенное выделение с мочой натрия, хлоридов, бикарбонатов, водородных ионов и уменьшение объема циркулирующей крови, что в свою очередь стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с усилением выделения H^+. Указанные изменения способствуют развитию метаболического алкалоза или углублению респираторного алкалоза. Основными симптомами метаболического алкалоза являются неукротимая рвота, судороги, затемнение сознания, бред, снижение уровня хлоридов в крови (менее 95 ммоль/л), щелочная реакция мочи, повышение содержания в крови мочевины, остаточного азота. После прекращения приема диуретиков эти явления постепенно исчезают.

Алкалоз ускоряет транспорт аммония из крови в клетки головного мозга и способствует развитию печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

Таким образом, практическому врачу чрезвычайно важно помнить, что передозировка диуретиков, обильный диурез и вышеуказанные электролитные изменения могут провоцировать развитие печеночной энцефалопатии.

При длительном лечении мочегонными средствами, особенно при применении их в больших дозах и обильном диурезе с одновременным значительным ограничением в рационе поваренной соли возможно усугубление азотемии и нарушение функции почек.

О синдроме гипонатриемии см. далее.

Назначение диуретиков в зависимости от содержания натрия в крови

Содержание натрия в сыворотке ≥ 126 ммоль/л

У пациентов с асцитом и содержанием натрия в сыворотке ε 126 ммоль/л ограничение жидкости не требуется и мочегонная терапия может продолжаться при условии, что функция почек не нарушена и не ухудшается во время диуретической терапии.

Содержание натрия в сыворотке ≤ 125 ммоль/л

При умеренной гипонатриемии (сывороточный натрий 121-125 ммоль/л), мнения о выборе тактики лечения разделяются. Согласно междуна-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

родным рекомендациям, основанным на мнении ведущих экспертов, прием диуретиков следует продолжать. Тем не менее, существуют мнения в пользу более осторожного подхода, когда прием диуретиков прекращается как только содержание натрия в сыворотке станет 125 ммоль/л и менее. Все специалисты настаивают на прекращении мочегонной терапии при снижении содержания натрия до 120 ммоль/л и менее. При значительном росте креатинина сыворотки или его содержании выше 150 ммоль/л, рекомендуется введение жидкости. Большинство растворов для инфузионного введения и 4,5 % раствор альбумина содержат натрий в концентрации, эквивалентной изотоническому солевому раствору (154 ммоль/л). Введение жидкости приведет к усилению задержки соли, но увеличение выраженности асцита при сохранении нормальной функции почек кажется более предпочтительным, чем развитие потенциально необратимой почечной недостаточности. Ограничение потребления жидкости показано пациентам с клиническими признаками эуволемии с выраженной гипонатриемией, у которых отмечается снижение клиренса свободной воды, а также пациентам, не принимающим диуретики и имеющим нормальное содержание креатинина сыворотки.

Лечение напряженного асцита

С. Д. Подымова (2005) приводит следующее определение: напряженный асцит — это состояние, когда живот больного вследствие асцита напряжен и требует быстрой разгрузки для уменьшения риска осложнений: разрыва пупочной грыжи, развития спонтанного «бактериального перитонита».

При развитии напряженного асцита небольшое количество больных может успешно лечиться комбинацией диуретиков (чаще всего спиронолактон в сочетании с фуросемидом) в максимальных дозах (иногда к этой комбинации добавляется гидрохлортиазид). Можно на этом фоне добавить внутривенное введение фуросемида. Как правило, такое лечение (разумеется, на фоне постельного режима и диеты с ограничением содержания в ней натрия) может оказаться эффективным при напряженном асците у пациентов с коротким анамнезом цирроза печени и сохраненной чувствительностью к диуретическим препаратам. У большинства больных с напряженным асцитом указанная терапия положительного эффекта не дает.

В такой ситуации необходимо проводить *лечебный парацентез* (пункцию брюшной полости) с удалением 4–6 л жидкости с последующим введением альбумина в количестве 6-8 г на 1 л удаленной жидкости. По мнению Moore K. и соавт. (2006), на каждый литр удаленной асцитической жидкости надо вводить внутривенно 8 г. альбумина. Некоторые специалисты считают, что вводить альбумин следует лишь на каждый дополнительный литр удаленной жидкости, если ее количество превышает 5 л. В.Т.Ивашкин, Т.Л.Лапина (2008) указывают, что если удаляется больше 5 л жидкости, то на каждый дополнительный литр асцитической жидкости следует вводить внутривенно 8 г альбумина. В любом случае общее количество введенного внутривенно белка не должно превышать 40–50 г. Введение альбумина является важным мероприятием, так как предупреждает падение онкотического давления и объема циркулирующей крови. Существует также мнение (Epstein и соавт., 1990), что эвакуация 4–6 л жидкости является безопасной без последующего внутривенного введения белка. Однако с такой точкой зрения согласиться трудно, так как при неоднократных лапароцентезах все же нередко развивается гипоальбуминемия. Travis и соавт. (1998) рекомендуют после выполнения лечебного парацентеза ввести внутривенно 40 г альбумина на 5 л удаленной жидкости, т. е. 200 мл 20 % раствора альбумина.

Принято считать, что удалять асцитическую жидкость необходимо каждые 2 недели (при очень тяжелом течении асцита, конечно, чаще) при появлении снова выраженного напряжения брюшной стенки, развитии одышки, правостороннего гидроторакса (удаление жидкости из брюшной полости предотвращает дальнейший рост гидроторакса). После выполнения парацентеза обязательно необходимо продолжать соблюдение диеты с низким содержанием натрия и комбинированную диетическую терапию.

По мнению Tito и соавт. (1990), можно производить так называемый тотальный лапароцентез с удалением 10 л жидкости в течение 1 часа с последующим внутривенным введением бессолевого альбумина по 6 г на 1 л удаленной жидкости.

В настоящее время парацентезы брюшной полости при напряженном асците признаны эффективным и безопасным методом лечения. Тем не менее следует помнить, что парацентез может осложниться (особенно при удалении одномоментно и быстро больших количеств жидкости) развитием гиповолемии и обморочных состояний, синдромом гипонатриемии, печеночной энцефалопатии.

При необходимости выполнения частых лапароцентезов и возникновении угрозы развития выраженной гипоальбуминемии возможно при-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

менение метода асцитосорбции. Суть метода заключается в том, что 2–3 л асцитической жидкости пропускают через сорбционные колонки, очищая ее, таким образом, от токсических метаболитов, а затем вводят ее внутривенно. Асцитосорбция позволяет предупредить потери белка, которые неизбежны при частых повторных лапароцентезах.

Лечение рефрактерного асцита

Рефрактерным называется асцит, который характеризуется отсутствием положительного терапевтического ответа на применение высоких доз диуретиков (400 мг/сут спиронолактона и 160 мг/сут фуросемида) в течение 1 недели и диеты с резким ограничением в ней содержания натрия, до 88 ммоль/сут а также снижением массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня. По данным Herrera и соавт. (1991), рефрактерный асцит наблюдается менее чем у 10 % больных с асцитом, развившимся вследствие цирроза печени.

Развитию рефрактерного асцита могут способствовать следующие факторы:

- продолжающееся избыточное поступление натрия в организм больного, чаще всего с продуктами питания;
- недостаточные дозы диуретиков и нерациональные их комбинации;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов;
- присоединение к циррозу печени гепаторенального синдрома;
- развитие синдрома Бадда-Киари;
- карциноматоз брюшины;
- присоединение спонтанного бактериального перитонита;
- разрыв расширенного лимфатического протока и развитие хилезного асцита;
- прогрессирование патологического цирротического процесса в печени.

Наиболее частыми причинами развития рефрактерного асцита являются нерациональная неадекватная диуретическая терапия, продолжающийся прием с пищей больших количеств натрия и прогрессирование цирротического процесса в печени. К сожалению, при рефрактерном асците нередко развиваются серьезные осложнения диуретической терапии (тяжелые электролитные нарушения, ухудшение функции почек и рост азотемии, прогрессирование печеночной энцефалопатии или ее развитие, если ее не было ранее).

Gardenas A. и Arroyo V. (2005) различают два варианта резистентного асцита: диуретикорезистентный (не поддающийся мобилизации или быстро рецидивирующий после терапевтического парацентеза) и диуретикоосложненный (немобилизуемый или быстро рецидивирующий после парацентеза асцит в связи с невозможностью использования больших доз диуретиков из-за осложнений диуретической терапии, в частности, тяжелой гипонатриемии, гипокалиемии, креатининемии, энцефалопатии).

Основными методами лечения рефрактерного асцита являются:

- серийные терапевтические парацентезы брюшной полости с диуретикотерапией;
- хирургическое лечение.

Серийные терапевтические парацентезы производятся с частотой 1 раз в 2–3 недели с удалением около 6–10 л жидкости с последующим введением альбумина внутривенно (безопасный и эффективный метод лечения рефрактерного асцита). Вместе с тем существует точка зрения (Runyon, 1998), согласно которой при объеме удаляемой асцитической жидкости менее 5 л переливать альбумин не нужно. Все же более правильной тактикой следует считать проведение серийных терапевтических парацентезов под контролем содержания альбумина в крови и своевременной коррекции его уровня.

При выполнении серийных парацентезов брюшной полости необходимо контролировать также уровень натрия в крови, так как парацентез с эвакуацией особенно большого количества жидкости сопровождается потерей организмом натрия, что может вызвать развитие синдрома гипонатриемии, который в свою очередь провоцирует появление печеночной энцефалопатии.

В асцитической жидкости концентрация натрия составляет около 130 ммоль/л. При удалении 6 л жидкости выводится 780 ммоль натрия. При ежедневном приеме с пищей 88 ммоль натрия каждый день аккумулируется 78 ммоль (10 ммоль теряются внепочечным путем). После удаления 6 л асцитической жидкости нормальный уровень натрия в крови сохраняется 10 дней, после удаления 10 л – 17 дней.

Больные, которые лечатся серийными парацентезами, должны после эвакуации жидкости получать диуретики, что позволяет в определенной мере замедлить накопление асцитической жидкости.

При рефрактерном асците и необходимости частых лечебных лапароцентезов следует обсудить возможность хирургического лечения асцита. Это обусловлено высокой летальностью больных при развитии резистентного к лечению асцита (в течение 6 месяцев умирает около 50–60 % больных с рефрактерным асцитом). Применяются следующие методы хирургического лечения:

- перитонеовенозное шунтирование;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование со стентированием;
- наложение лимфовенозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной;
- трансплантация печени.

Перитонеовенозное шунтирование

Операция заключается в имплантации под кожу специального клапана, который соединяет с помощью пластмассовых трубок брюшную полость и внутреннюю яремную вену, и далее правое предсердие. Благодаря имплантированному клапану создается градиент давления, под влиянием которого жидкость поступает из брюшной полости в венозное русло и удаляется почками. Конструкция имплантированного клапана не допускает ретроградного тока крови в брюшную полость. Операция перитонеовенозного шунтирования особенно актуальна для больных с рефрактерным асцитом, которым невозможно произвести трансплантацию печени, или если она не планируется, а системные лапароцентезы затруднены из-за рубцовых изменений передней брюшной стенки или не могут быть выполнены в связи с отсутствием соответствующих навыков у врача.

В настоящее время на основании исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, сформировалось представление о том, что операция перитонеовенозного шунтирования позволяет быстрее удалить асцитическую жидкость, улучшает качество жизни больных, но эффективность лечения и показатель выживаемости через год практически не отличались от пациентов, лечившихся серийными парацентезами. Таким образом, *перитонеовенозное шунтирование не влияет на прогноз при циррозе печени.* Кроме того, операция перитонеовенозного шунтирования может осложниться развитием ДВС-синдрома (в связи с попаданием в кровь прокоагулянтов из асцитической жидкости), подтеканием асцитической жидкости из операционной раны, отеком легких, инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана.

Противопоказаниями к операции перитонеовенозного шунтирования являются класс С цирроза печени по Чайлду-Пью, а также развитие гепаторенального синдрома.

Операция трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования со стентированием (ТВПШ) (TIPS)

Операция ТВПШ заключается в наложении анастомоза между печеночной и портальной венами с последующей возможной установкой стента. В правую внутреннюю яремную вену вводится специальная игла изогнутой формы, которая проводится в печеночную вену. Далее этой иглой через ткань печени пунктируется воротная вена, полученный канал между печеночной и воротной венами расширяется баллоном, затем внутрь канала устанавливается внутрисосудистый стент, предотвращающий слипание стенок сформированного канала. Операция выполняется под рентгенологическим контролем и, конечно, только в специализированных центрах. В результате этой операции у 75% больных исчезает асцит, снижается риск возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Однако операция имеет очень серьезный недостаток: в послеоперационном периоде возможно развитие печеночной энцефалопатии у 25 % прооперированных больных, у 50-70% больных через 1 год наблюдается обструкция стента.

Согласно Gardenas A. и Arroyo V. (2005), *показаниями* к ТВПШ являются:

- необходимость выполнения терапевтического лапароцентеза более 3 раз в месяц;
- гидроторакс, обусловленный асцитом;
- сдавление ветвей печеночных вен узлами регенерации;
- нежелание пациента постоянно подвергаться лапароцентезу.

Противопоказания к ТВПШ:

- возраст старше 75 лет;
- застойная сердечная недостаточность;
- сепсис;
- тяжелая коагулопатия (МНО > 5);
- 3-4 стадии энцефалопатии;
- индекс Чайлда-Пью > 11 баллов.

ТВПС шунт технически удается установить в 93-100 % случаев, контролировать асцит удавалось у 27-92 % пациентов, исчезновение асцита наблюдалось более чем в 75 % случаев. Следствием ТВПСШ является также вторичное снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение экскреции натрия.

Проспективные рандомизированные исследования показали более высокую эффективность ТВПСШ в коррекции асцита по сравнению с парацентезом с удалением большого объема асцитической жидкости. Несмотря на это, нет единого мнения относительно влияния ТВПСШ на выживаемость пациентов с рефрактерным асцитом без пересадки печени. ТВПСШ также улучшает нутритивный статус больных. Печеночная энцефалопатия после ТВШПС развивается приблизительно у 25 % пациентов, и ее риск возрастает у пациентов старше 60 лет. Менее благоприятные результа-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ты ТВПСШ наблюдаются у пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью. ТВПСШ увеличивает сердечную преднагрузку, что может спровоцировать сердечную недостаточность у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца. Проведение ТВПСШ как лечебной процедуры показано пациентам, которым требуется частый парацентез (обычно более 3 раз в месяц). Доказано, что у 60-70 % пациентов ТВПСШ устраняет также гидроторакс печеночной этиологии.

Наложение лимфовенозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной с дренированием протока

Ранее эта операция выполнялась достаточно широко (М. Д. Пациора, 1984) у больных с рефрактерным асцитом и в ряде случаев приводила к положительным результатам, однако в целом ее эффективность считается невысокой, и сейчас эта операция почти не производится.

Как при напряженном, так и при рефрактерном асците может быть использована также ультрафильтрация и внутривенная инфузия асцитической жидкости, прошедшей через ультрафильтр, пропускающий молекулы с молекулярной массой меньше 50 000 кДа, что позволяет получить концентрат, богатый белком.

Трансплантация печени

В настоящее время трансплантация печени является методом выбора в лечении больных рефрактерным асцитом.

Лечение синдрома гипонатриемии

Гипонатриемия может осложнить течение асцита у 30% больных. При гипонатриемии концентрация натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л (при тяжелой гипонатриемии < 115 ммоль/л), однако общее содержание натрия в организме пациента нормальное или даже увеличено — таким образом, речь идет о гипонатриемии разведения.

В развитии синдрома гипонатриемии огромное значение имеет гиперсекреция антидиуретического гормона (вазопрессина). Как известно, антидиуретический гормон стимулирует V_2-рецепторы в собирательных трубочках, вследствие чего в люминальную мембрану встраиваются специальные водные каналы аквапорины, через которые жидкость возвращается обратно в кровеносное русло — это восстанавливает эффективный объем циркулирующей крови, но приводит к гипонатриемии разведения. Развитию гипонатриемии разведения у больных циррозом печени с асцитом способствуют не только избыточный диурез вследствие массивной диуретической терапии, но также лихорадка, бактериальная инфекция, лечение ингибиторами АПФ и нестероидными противовоспалительными средствами.

Основными симптомами гипонатриемии являются мышечная слабость, тремор, осиплость голоса, острые психозы, сонливость, реже гемиплегия, в очень тяжелых случаях возможно развитие комы.

Hoom E., Lindemans J., Zietse R. (2006) в зависимости от уровня натрия в крови различают легкую (125-130 ммоль/л) и тяжелую (< 125 ммоль/л) гипонатриемию.

Основными принципами лечения синдрома гипонатриемии являются:

- ограничение потребления жидкости до 600 мл в сутки и даже иногда менее; однако следует помнить, что ограничение жидкости может усугубить гиповолемию и ухудшить почечную гемодинамику;
- внутривенное капельное вливание изотонического раствора натрия хлорида с такой скоростью, чтобы уровень натрия в крови повышался на 8-12 ммоль/л в сутки; более быстрое увеличение концентрации натрия в крови может привести к демиелинизации головного мозга;
- внутривенное капельное вливание изотонического раствора натрия хлорида подавляет избыточную продукцию антидиуретического гормона; Castello и соавт. (2005) с этой же целью предлагают вводить внутривенно капельно 3% раствор натрия хлорида;
- прекращение лечения диуретиками при снижении уровня натрия в крови менее 120 ммоль/л;
- применение акваретиков — они увеличивают количество выделяемой мочи за счет уменьшения всасывания воды в собирательных трубочках и увеличения ее экскреции. В настоящее время в США FDA разрешило применять акваретик *кониваптан* — неселективный антагонист V_{1a}- и V_2-рецепторов, другие акваретики *(мексиваптан, сатаваптан, толваптан)* находятся на стадии клинического изучения.

Прогноз при асците

Развитие асцита сочетается с 50 % смертностью в течение двух лет после установления диагноза. 50 % пациентов умирают в течение 6 месяцев после того, как асцит стал устойчивым к лекарственной терапии. Лечебный парацентез и ТВПСШ, несмот-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ря на улучшение качества жизни пациентов, не увеличивают продолжительность жизни без трансплантации печени. Поэтому, если у пациента с циррозом печени развивается асцит, необходимо принимать решение о возможности трансплантации. Большое внимание должно быть уделено сохранению почечной функции у пациентов с асцитами, т. к. нарушение почечной функции перед трансплантацией ведет к увеличению количества осложнений после операции, продолжительности лечения в палате интенсивной терапии и времени пребывания в стационаре.

В таблице 62.7 приведены Британские рекомендации по лечению асцита при циррозе печени с позиций доказательной медицины.

Лечение спонтанного бактериального перитонита

Спонтанный бактериальный перитонит — это инфицирование и воспаление брюшины у больного циррозом печени при отсутствии повреждений желудочно-кишечного тракта. Согласно Sherlock (1997), спонтанный бактериальный перитонит осложняет течение асцита у 8 % больных циррозом печени, особенно часто при его декомпенсации, а также при субкомпенсированном циррозе печени (то есть у больных с классом цирроза B и C по Чайлду-Пью). В патогенезе спонтанного бактериального перитонита

Таблица 62.7. Британские рекомендации по лечению асцита при циррозе печени с позиции доказательной медицины (K P Moore, G P Aithal, 2006)

Диагностика

- Рекомендуется брать у пациента информированное согласие для проведение диагностического или лечебного парацентеза. (Уровень доказательности — 5, рекомендация D) *
- Определение сывороточно-асцитического альбуминового градиента при первоначальном анализе асцитической жидкости является более предпочтительным по сравнению с определением содержания белка в асцитической жидкости. (Уровень доказательности 2b, рекомендация B)
- Амилаза в асцитической жидкости должна определяться при клиническом подозрении на заболевание поджелудочной железы (Уровень доказательности 4, рекомендация C)
- Асцитическая жидкость должна быть иннокулирована во флакон с гемокультурой сразу после пункции, также должно быть проведено микроскопическое исследование для подсчета количества нейтрофилов. (Уровень доказательности 2a, рекомендация B)

Режим и диета

- Постельный режим НЕ рекомендован при лечении асцитов. (Уровень доказательности — 5, рекомендация D)
- Количество соли в диета должно быть ограничено 90 ммоль (5,2 г) в день при условии исключения добавления соли в пищу. (Уровень доказательности — 2b, рекомендация B)

Лечение гипонатриемии

- Концентрация натрия в сыворотке 126-135 ммоль/л, нормальный уровень креатинина сыворотки. Необходимо продолжать мочегонную терапию с постоянным контролем содержания электролитов в сыворотке. Ограничение жидкости не требуется
- Концентрация натрия в сыворотке 121-125 ммоль/л, нормальный уровень креатинина сыворотки. Международные рекомендации — продолжать мочегонную терапию, более осторожный подход — прекратить мочегонную терапию и выбирать более осторожную тактику лечения
- Концентрация натрия в сыворотке 121-125 ммоль/л, концентрация креатинина повышена (> 150 μмоль/л или > 120μмоль/л с. продолжающимся ростом). Прекратить мочегонную терапию и вводить жидкости
- Концентрация натрия ?120 ммоль/л — прекратить мочегонную терапию. Тактика лечения таких пациентов сложна и неоднозначна. Мы полагаем, что большинству пациентов необходимо вводить жидкости с использованием коллоидных (гемассел, гелофузин, волувен) или солевых растворов. Следует избегать увеличения концентрации натрия в сыворотке более чем на 12 ммоль/л в сутки

(Уровень доказательности — 5, рекомендация D)

Лечение диуретиками

- Терапией асцита первой линии должна быть монотерапия спиронолактоном с постепенно увеличивающейся дозой от 100 мг/сутки до 400 мг/сутки
- Если данная схема не принесла результата в разрешении асцита, должен быть добавлен фуросемид в дозе до 160 мг/сутки с тщательным контролем биохимических и клинических показателей

(Уровень доказательности — 1a, рекомендация A)

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Продолжение табл. 62.7.

Лечебный парацентез
• Лечебный парацентез — терапия первой линии у пациентов с выраженным или рефрактерным асцитом. (Уровень доказательности — 1а, рекомендация А)
• Извлечение менее 5 л жидкости в случае неосложненного асцита должно сочетаться с последующим введением искусственных плазмозаменителей, а введение альбумина не требуется. (Уровень доказательности — 2b, рекомендация В)
• Удаление большого объема асцитической жидкости должно проводиться за один прием, сразу после парацентеза должно быть произведено восполнение объема, преимущественно за счет раствора альбумина в дозе 8 г альбумина на 1 л извлеченной асцитической жидкости (например, 100 мл 20 % альбумина/ 3 л асцитической жидкости). (Уровень доказательности — 1b, рекомендация А)
Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПСШ)
• ТВПСШ может использоваться для лечения рефрактерных асцитов, требующих частых лечебных парацентезов, или гидроторакса печеночной этиологии, но только после тщательной оценки соотношения риска и пользы. (Уровень доказательности: 1b, рекомендация В)
Трансплантация печени
• Пациентам с цирротическими асцитами должна быть рекомендована трансплантация печени. (Уровень доказательности: 1С, рекомендация В)

* Уровень доказательности приведен в сотвтетствии с рекомендациями Оксфордского центра доказательной медицины (the Oxford Centre for Evidence-based Medicine).

ведущую роль играют эпизоды транзиторной бактериемии у больных циррозом печени на фоне значительного ослабления системы иммунитета. Следовательно, инфицирование асцита и брюшины происходит гематогенным путем. Резервуаром возбудителей является толстый кишечник, откуда бактериальная флора поступает в лимфатическую систему, а затем в кровь. Развитию вышеназванных явлений способствует повышение проницаемости слизистой оболочки толстого кишечника при портальной гипертензии. Больные циррозом печени могут страдать также инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, и этот очаг инфекции также может быть дополнительным фактором развития бактериемии.

У большинства больных со спонтанным бактериальным перитонитом имеется инфицирование каким-либо одним возбудителем. Чаще всего преобладают представители грамотрицательной флоры — кишечная палочка, клебсиелла (палочка Фридлендера), второе место по частоте занимает грамположительный микроорганизм пневмококк (возможно, в связи с частым носительством пневмококка в носоглотке), реже встречаются другие стрептококки, стафилококки, кампилобактерии (*Campilobacter foetus*), анаэробы. Если перитонит развивается как осложнение парацентеза брюшной полости или как следствие дилатации толстой кишки, то возникновение его обусловлено полимикробной флорой.

Основные диагностические признаки спонтанного бактериального перитонита

- Наличие клинических признаков, характерных для перитонита вообще (независимо от его этиологии): боли в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки, лихорадка, ослабление кишечных перистальтических шумов. Однако необходимо отметить, что вышеназванные признаки могут быть неотчетливо выражены (боли в животе, напряжение мышц брюшной стенки бывают незначительны или даже отсутствуют), у 10–30 % больных спонтанный бактериальный перитонит может протекать вообще бессимптомно (С. Д. Подымова, 2005);
- усугубление симптомов имеющейся печеночной энцефалопатии (иногда вплоть до развития печеночной комы) или появление клинических признаков энцефалопатии, если ее не было ранее;
- падение артериального давления;
- выраженный лейкоцитоз в периферической крови со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ;
- характерные изменения асцитической жидкости, полученной при диагностическом лапароцентезе:
 – количество нейтрофильных лейкоцитов в 1 мм^3 > 250;
 - обнаружение бактерий в асцитической жидкости;
 - мутность жидкости;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 (выше 200 мг/мл) в сыворотке крови.

Лечение спонтанного бактериального перитонита

П. Я. Григорьев и Э. П. Яковенко (2003) рекомендуют начинать лечение с эвакуации асцитической жидкости путем лапароцентеза (удалить следует как можно большее количество жидкости) с последующим введением внутривенно альбумина.

Основным методом лечения является антибактериальная терапия, которую надо начинать сразу, как только установлен диагноз бактериального перитонита, еще до получения результатов бактериологического анализа асцитической жидкости.

Наиболее оптимальным считается внутривенное введение цефалоспорина III поколения *цефатоксима* (клафорана) по 2,0 г 2 раза в сутки (при необходимости даже 3 раза) в течение 7–14 дней. Согласно литературным данным (С. Д. Подымова, 2005; В. Т. Ивашкин, 2006), эффективность лечения может достигать 78–95 %. Установлена целесообразность сочетанного применения цефотаксима и внутривенных введений альбумина.

Аналогичный результат можно получить также при лечении *цефтриаксоном* (цефалоспорин III поколения) внутривенно в дозе 2,0 г 1 раз в сутки в течение 7 дней.

В качестве альтернативного метода предлагается лечение *амоксициллином клавуланатом* (1 г амоксициллина и 0,2 г клавуланата) внутривенно струйно или капельно 4 раза в сутки в течение 14 дней. Эффективность применения амоксициллина клавуланата (защищенного от разрушения β-лактамазами бактерий амоксициллина) достигает 80–85 %.

Zundler и соавт. (1998) показали эффективность лечения спонтанного бактериального перитонита фторхинолоном *офлоксацином* (таривидом) по 0,4 г 2 раза в день внутрь или внутривенно капельно в течение 7 дней.

Эффективность антибактериальной терапии спонтанного бактериального перитонита оценивается через 2–3 суток и заключается в исчезновении болей в животе, нормализации температуры тела, уменьшении лейкоцитоза и количества нейтрофильных лейкоцитов в асцитической жидкости (через 3 дня от начала лечения целесообразно повторить лапароцентез).

При отсутствии положительной динамики производится замена антибиотика с учетом результатов исследования чувствительности флоры асцитической жидкости к антибиотикам.

Несмотря на хорошо разработанную антибактериальную терапию, летальность при спонтанном бактериальном перитоните у больных с асцитом остается высокой — около 50 %, а риск рецидивов — около 70 %.

С целью профилактики развития спонтанного бактериального перитонита рекомендуется назначать больным с асцитом норфлоксацин 400 мг 2 раза в день внутрь в течение 7 дней при наличии следующих факторов риска:

- класс С цирроза печени (по классификации Чайлда-Пью);
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или желудка;
- эпизод спонтанного бактериального перитонита в анамнезе;
- содержание белка в асцитической жидкости меньше 1 г/дл;
- уровень сывороточного билирубина больше 2,5 мг/дл;
- уровень сывороточного креатинина больше 2,0 мг/дл.

При высокой вероятности развития спонтанного бактериального перитонита на фоне желудочно-кишечного кровотечения рекомендуется применить ципрофлоксацин 400 мг/сут и амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота) 3 г/сут внутривенно, затем в течение 3 дней внутрь после остановки кровотечения (В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, 2008).

Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Варикозное расширение вен пищевода и желудка является тяжелым проявлением цирроза печени и в течение 10–12 лет существования заболевания развивается почти у 90 % больных. В 30 % (а по некоторым данным в 35 %) случаев наблюдаются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, которые обусловливают высокую летальность больных. По данным D'Amico и соавт. (1998), Stanley и соавт. (1997), около 30–50 % больных умирают во время первого эпизода кровотечения в течение первых 4–6 недель. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка являются причиной смерти у 15 % больных циррозом печени (Caselitz и соавт., 1998). Летальность зависит от класса цирроза печени: при классе А она составляет 10 %, при классе В — 25 %, при классе С — 50 %.

8 Зак. 3001

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лечение больного с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка должно проводиться в хирургическом отделении или в отделении интенсивной терапии и реанимации. Необходимо оценить степень тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью, а также степень кровопотери (оценка степени кровопотери приведена в главе «Лечение эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений»). Неблагоприятные прогностические факторы — сильное кровотечение, большая степень кровопотери, асцит, азотемия, содержание билирубина в крови выше 65 мкмоль/л.

Необходимо сразу произвести экстренную эзофагогастродуоденоскопию, что позволяет определить:

- источник кровотечения и локализацию варикозно расширенных вен;
- наличие сопутствующей патологии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны;
- выраженность кровотечения и изменений варикозно расширенных вен;
- необходимость и возможность применения эндоскопических методов остановки кровотечения.

Целесообразно произвести также катетеризацию подключичной вены для измерения ЦВД. Однако эндоскопическое исследование следует проводить лишь при стабильной гемодинамике. При нестабильной гемодинамике и особенно явлениях геморрагического шока ФЭГДС выполняется на операционном столе с одновременной экстренной коррекцией гемодинамических нарушений (см. далее).

В настоящее время применяются следующие методы лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка:

- баллонная тампонада с помощью зонда Сенгстакена-Блэкмора (при кровотечении из вен пищевода) или зонда Линтона (при кровотечении из вен желудка);
- лекарственная терапия (увеличение объема циркулирующей крови; снижение портального давления; гемостатическая терапия);
- эндоскопические методы остановки кровотечения;
- хирургические методы остановки кровотечения;
- наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта-стента.

Travis и соавт. (1998) рекомендуют начинать остановку кровотечения методом склеротерапии и лигирования кровоточащих сосудов при ФЭГДС, а если проведение склеротерапии невозможно или кровотечение продолжается, необходимо вводить зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Многие специалисты рекомендуют вообще начинать остановку кровотечения с введения желудочного зонда-обтуратора.

Баллонная тампонада при кровотечении из варикозных вен пищевода

Цель баллонной тампонады — достижение гемостатического эффекта путем механического сдавления источника кровотечения с помощью трехканального зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора с пищеводным и желудочным баллонами. Метод применяется при массивном кровотечении.

Перед введением зонда-обтуратора необходимо провести премедикацию промедолом. Travis и соавт. (1998) указывают, что необходимо проведение общего обезболивания с интубацией трахеи для поддержания нормальной вентиляции легких, если введения седативных и обезболивающих препаратов окажется недостаточно. Зонд-обтуратор вводится через носовой ход и носоглотку глубоко в желудок, затем с помощью градуированного шприца через катетер желудочного баллона вводится около 120 см^3 воздуха, катетер пережимается зажимом. После этого зонд-обтуратор энергично подтягивается кверху до появления ощущения выраженного сопротивления, что будет свидетельствовать о расположении зонда в зоне кардии и, следовательно, о сдавлении вен в этой области, что прерывает кровоток к варикозным венам пищевода.

Travis и соавт. (1998) рекомендуют заполнить желудочный баллон 300 мл жидкости с добавлением 50 мл рентгеноконтрастного вещества, применяемого для внутривенного введения, и провести рентгеновское исследование для контроля положения баллона.

Если через 15 минут после раздувания желудочного баллона кровотечение из вен пищевода продолжается, производится раздувание пищеводного баллона, обычно при этом вводится около 60—80 см^3 воздуха.

После установки зонда-обтуратора рекомендуется содержимое желудка аспирировать и промыть желудок до появления чистой промывной воды. Приблизительно через 3—4 часа выпускают воздух из пищеводного баллона, что является профилактикой пролежней на слизистой оболочке пищевода.

У 90 % больных после введения зонда-обтуратора кровотечение останавливается, после чего через 2—3 часа (а согласно Travis и соавт., через 12—24 ч) выпускают воздух из желудочного бал-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

лона, и если кровотечение не рецидивирует, зонд-обтуратор извлекают и проводят повторную эзофагогастродуоденоскопию, в зависимости от результатов которой принимается решение о дальнейшей лечебной тактике. Если удается установить, что источник кровотечения располагается в пределах пищевода, то, как правило, проводится склерозирование или наложение лигатур. При локализации источника в области варикозных вен проксимального отдела желудка и высоком риске повторения кровотечения может быть поставлен вопрос о прошивании варикозно расширенных вен пищевода и желудка, если пациент имеет класс цирроза A или B по Чайлду-Пью.

У больных с классом цирроза C оперативное вмешательство с целью остановки кровотечения из варикозных вен пищевода, как правило, оказывается невыполнимым в связи с тяжестью цирроза печени и общего состояния, и установка желудочного зонда-обтуратора может оказаться единственным возможным и эффективным методом остановки кровотечения. В этом случае зонд-обтуратор разрешается оставить даже на 2–3 суток и одновременно следует проводить лекарственную гемостатическую терапию.

Следует отметить, что практически одновременно с применением зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора проводится лекарственная терапия, направленная на увеличение объема циркулирующей крови, снижение портального давления, а также гемостатическая терапия.

Увеличение объема циркулирующей крови

Восстановление центральной гемодинамики, увеличение объема циркулирующей крови производится путем внутривенного введения 1–1,5 л полиглюкина со скоростью 100–150 мл в минуту; 200–400 мл нативной плазмы; 100 мл 20 % раствора альбумина; 5 % раствора глюкозы. Эти средства вводятся под контролем ЦВД, АД, частоты пульса в суммарном количестве от 1 до 2,5 л в сутки.

Снижение портального давления

Вводится *вазопрессин* (питрессин) в дозе 20 ЕД в 100–200 мл 5 % раствора глюкозы за 15–20 мин. При необходимости повторяют вливание в той же дозе каждые 4 ч. Edmundowicz (1992) рекомендует вводить вазопрессин следующим образом. Стандартную дозу 100 МЕ вазопрессина растворяют в 250 мл 5 % глюкозы (что соответствует 0,4 МЕ/мл), вводят с помощью дозатора лекарственных веществ в центральную или периферическую вену по следующей схеме: 0,3 МЕ/мин в течение 30 минут с последующим повышением на 0,3 МЕ/мин каждые 30 минут вплоть до остановки кровотечения или достижения максимальной дозы — 0,9 МЕ/мин. Как только кровотечение остановится, дозу начинают снижать.

Вазопрессин суживает капилляры в брюшных органах и печеночные артериолы с последующим снижением давления в воротной вене, уменьшает кровоток в слизистой оболочке пищевода из-за сокращения его мышечного слоя и окклюзии сосудов и способствует остановке кровотечения. Побочные действия: возможна ишемия миокарда и конечностей, спазмы кишечника, брадикардия, системная гипертензия.

Freeman и соавт. (1985) с успехом использовали аналог вазопрессина продленного действия *терлипрессин* внутривенно в дозе 2 мг каждые 6 ч. Препарат эффективен у 70 % больных, при этом отсутствуют побочные эффекты, характерные для вазопрессина.

Sirinek и соавт. (1969) рекомендуют одновременно применять инфузию раствора вазопрессина и *нитропруссида натрия* в дозе 1–2 мкг/кг/мин. Остановка кровотечения наступает у 80 % больных, отрицательных побочных эффектов вазопрессина не наблюдается.

Можно сочетать внутривенное капельное введение вазопрессина (питуитрина) с приемом *нитроглицерина* под язык (каждые 30 минут 0,5 мг) 4–5 раз. Частота появления отрицательных побочных эффектов вазопрессина при этом значительно снижается. Нитроглицерин можно применять не только для уменьшения побочных эффектов вазопрессина, но и в качестве самостоятельного средства для остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода или желудка. Для этого вводится внутривенно капельно 1 % спиртовой раствор нитроглицерина 4 мл (40 мг) в 400 мл раствора Рингера со скоростью от 15 до 30 капель в зависимости от величины АД и степени его снижения. В процессе введения нитроглицерина уровень систолического АД не должен быть ниже 100 мм рт. ст. При этом портальное давление снижается на 30 %, что способствует остановке кровотечения. Нитроглицерин снижает портальное давление путем вазодилатации.

Эффективным препаратом для купирования кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода является *соматостатин* — гормон, вырабатывающийся в гипоталамусе и островках

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Лангерганса. Он успешно применяется при острых кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, гастродуоденальных язв. Механизм кровоостанавливающего действия соматостатина не ясен, предполагается, что он действует непосредственно на гладкую мускулатуру чревных сосудов, вызывая их спазм. Кроме того, соматостатин ингибирует секрецию соляной кислоты, что способствует остановке острого кровотечения из варикозно расширенных вен желудка за счет предотвращения растворения сгустка. Соматостатин вводится внутривенно одномоментно в дозе 250 мкг, а затем капельно 250–500 мкг/ч на протяжении суток. Методика лечения соматостатином эффективна у 80 % больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Аналогичным является *октреотид*, который вводится внутривенно: вначале болюсно 50 мкг, а затем с помощью инфузомата по 25–50 мкг/ч постоянно.

Гемостатическая терапия

Больному вводятся внутривенно струйно 400–600 мл свежезамороженной плазмы, внутривенно капельно назначаются ингибиторы фибринолиза — 5 % раствор аминокапроновой кислоты (*ацепрамин*) по 50–100 мл каждые 6 ч, *контрикал* по 100 000 ЕД 2 раза в сутки, используется внутривенное, внутримышечное введение *дицинона* в разовой дозе 250–500 мг, суточная доза дицинона — до 2500 мг (уменьшает продолжительность кровотечения, способствует остановке капиллярных кровотечений); внутривенно вводится 100–150 мл *антигемофильной плазмы*; можно вводить внутривенно струйно 10 мл 10 % раствора *кальция хлорида* или *глюконата* (их эффект незначителен).

Устранение анемии, возникшей вследствие самой кровопотери и искусственной гемодилюции

При падении гемоглобина до 70 г/л и ниже производится переливание эритроцитарной массы.

Лазеротерапия и эндоскопическая склеротерапия

Эти методы остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода используются при отсутствии эффекта от вышеизложенной терапии, но могут применяться и с самого начала оказания помощи.

Лазерная коагуляция останавливает кровотечение в 90 % случаев.

Эндоскопическая склеротерапия заключается во введении в ткани, окружающие вены (паравазально), или непосредственно в расширенные вены (узлы) склерозирующих растворов (*склерозант* по 0,5–2 мл на инъекцию, в среднем 7–8 инъекций на курс), что приводит к облитерации варикозных вен. В последние годы применяют обкалывания вен кардиального отдела желудка этоксисклеролом — 30–40 мл на 1 процедуру.

Эндоскопическая склеротерапия варикозных узлов преследует две цели: остановить кровотечение (терапевтическая) и предотвратить рецидивы кровотечения (профилактическая).

Оперативное лечение при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

При кровотечении из варикозных вен пищевода введение зонда-обтуратора приводит к остановке кровотечения у 75 % больных. Однако после извлечения зонда-обтуратора возможен рецидив кровотечения у 40–60 % больных (С. Д. Подымова, 2005). Поэтому актуальной проблемой остаются хирургические методы остановки кровотечения. Выбор метода во многом определяется классом цирроза печени, возрастом больного, локализацией источника кровотечения.

При возобновлении кровотечения у больных циррозом печени класса А и В по Чайлду-Пью необходимо проводить экстренную операцию. Обычно речь идет о гастротомии с прошиванием варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка.

У пациентов пожилого и старческого возраста, а также при декомпенсированном циррозе печени (то есть классе С цирроза) оперативное лечение не производится, выполняются лишь эндоскопическое склерозирование и эндоваскулярная эмболизация кровоточащих варикозных вен.

При изолированном поражении вен желудка считается оправданной операция спленэктомии, после чего происходит резкое уменьшение или даже полное исчезновение варикозного расширения вен желудка.

Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

В целях профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка применяется неселективный β-адреноблокатор

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

пропранолол (анаприлин). Препарат уменьшает печеночный кровоток, при этом снижается портальное венозное давление, уменьшается опасность развития кровотечения. Пропранолол назначается внутрь в дозе 40–80 мг в сутки (начальная доза) с возможным постепенным увеличением дозы до 320 мг/сут (максимальная доза) длительно — в течение 1–2 лет и более. При значительном нарушении функции печени доза пропранолола может быть меньшей, так как метаболизм его в печени снижен. Применение пропранолола на 35 % уменьшает летальность больных ЦП (Lewis, Davis, 1989). По данным Zebrec (1994), частота рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода снижается на 61 %.

В 1996 г. Villanueva и соавт. сравнили эффективность и безопасность эндоскопической склеротерапии (инъецирование в расширенные вены пищевода от 10 до 20 мл 5 % раствора этаноламина) с комбинированной терапией β- адреноблокаторами и нитратами продленного действия. Установлено, что частота рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода была значительно меньшей при комбинированной терапии β- адреноблокаторами и нитратами. В связи с этим рекомендуется следующая методика профилактического лечения. В качестве β-адреноблокатора используется *надолол*, так как он не метаболизируется в печени, обладает длительным действием и его можно применять 1 раз в сутки. В качестве нитрата длительного действия применяется *изосорбида мононитрат*. Начальная доза надолола составляет 20 мг 1 раз в сутки внутрь. Дозу постепенно увеличивают (обычно до 80 мг в сутки) с тем, чтобы частота сердечных сокращений снизилась на 25 % и составила 55 в 1 минуту. После того, как установлена доза надолола, к лечению добавляют изосорбида-5-мононитрат, который также не метаболизируется в печени. Используются продленные формы и доза постепенно доводится до 40 мг 2 раза в сутки, лечение продолжается в течение 18 месяцев и дольше.

Reichen и Miotti (1985) считают, что в качестве препаратов, уменьшающих вероятность развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, возможно применение антагонистов кальция, так как они снижают давление в портальной системе.

С профилактической целью многие рекомендуют лигирование варикозно измененных вен пищевода или желудка, операцию портосистемного шунтирования и трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования.

Лечение хронической портосистемной (печеночной) энцефалопатии

Хроническая портосистемная (печеночная) энцефалопатия — это синдромокомплекс психических и неврологических проявлений, возникающих у больного с циррозом печени и потенциально обратимых на определенной стадии.

Портосистемная энцефалопатия является тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением цирроза печени. Летальность в течение 1 года после возникновения составляет 50 %, а в течение 5 лет умирает 80 % больных (Jones, Weissenborn, 1997).

Основными патогенетическими факторами хронической печеночной энцефалопатии при циррозе печени являются:

- поражение астроглии головного мозга различными токсическими веществами (отек, функциональные нарушения астроглии, нарушение экспрессии в астроцитах ключевых белков и ферментов — моноаминооксидазы B, глютаминсинтетазы, NO-синтетазы; повышение функции бензодиазепиновых рецепторов);
- повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности в головном мозге ионных каналов, нарушение процессов нейротрансмиссии в головном мозге, снижение количества макроэргических соединений в головном мозге под влиянием токсических веществ;
- нарушение обезвреживающей функции печени и поступление в кровоток и далее в головной мозг большого количества аммиака, чему способствует также наличие при циррозе печени портосистемных анастомозов, по которым аммиак попадает непосредственно в кровоток, минуя печень. Аммиак является основным церебральным токсином. Под его влиянием снижается синтез АТФ в головном мозге, стимулируется транспорт ароматических аминокислот;
- накопление в крови меркаптанов и коротких и среднецепочечных жирных кислот (они образуются в толстой кишке вследствие бактериального гидролиза и в норме обезвреживаются печенью) и фенолов; эти вещества обладают нейротоксическим эффектом, в частности, тормозят активность Na^+/K^+-АТФ-азы в мембранах нервных клеток;
- развитие аминокислотного дисбаланса, то есть увеличение содержания в крови ароматических аминокислот, фенилаланина, тирозина, триптофана и значительное снижение в крови аминокислот с разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин). Вследствие этого амино-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

кислотного дисбаланса в конечном итоге из ароматических аминокислот образуются ложные нейротрансмиттеры (октопамин, фенилэтаноламин, тирамин), которые вместе с серотонином — продуктом метаболизма триптофана угнетают функцию центральной нервной системы;

- увеличение в плазме крови и в головном мозге «тормозного» нейротрансмиттера — гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) и активности ГАМК-рецепторов; ГАМК образуется в кишечнике и в норме подвергается метаболизму в печени; при циррозе печени в связи с нарушением обезвреживающей функции печени количество ГАМК в крови и в головном мозге нарастает;
- изменения постсинаптических рецепторов, повышение активности бензодиазепиновых рецепторов. Существует предположение, что кишечными бактериями вырабатываются вещества, подобные бензодиазепинам — «эндозепины» (они могут содержаться и в пище). При циррозе печени они не утилизируются в достаточной мере, накапливаются в крови, затем проходят через гематоэнцефалический барьер и поступают в головной мозг, где взаимодействуют с ГАМК-бензодиазепиновыми рецепторами. Следствием этого взаимодействия является открытие хлоридных каналов и чрезмерное поступление хлоридов в клетки головного мозга, что способствует торможению нервных процессов, развитию или усугублению уже развившейся энцефалопатии.

У больных циррозом печени с портосистемной энцефалопатией обнаружен высокий уровень эндогенных бензодиазепинов в сыворотке крови (Н. Н. Силивончик и соавт., 2000).

Лечение больных хронической печеночной энцефалопатией при циррозе печени должно проводиться с учетом стадии и клинических форм печеночной энцефалопатии.

Различают следующие клинические формы портосистемной энцефалопатии:

- латентная;
- острая;
- острая рецидивирующая;
- хроническая персистирующая;
- хроническая рецидивирующая.

Латентная портосистемная энцефалопатия (субклиническая) характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики и изменений спонтанной электроэнцефалограммы. Эта форма портосистемной энцефалопатии наблюдается у 50–75 % больных циррозом печени. Для диагностики латентной портосистемной энцефалопатии следует применять психометрические тесты (связи чисел, тест число-буква, тест арифметический, способность к пересказу), причем необходимо использовать одновременно несколько тестов, что повышает точность диагностики. Наиболее часто применяется тест связи чисел, когда пациенту предлагается последовательно соединить линией расположенные беспорядочно на листе бумаги числа от 1 до 25 см. (рис. 62.1). При этом учитывается время, в течение которого больному удалось выполнить это задание (табл. 62.8).

Латентная энцефалопатия развивается у больных с циррозом печени класса А.

При латентной энцефалопатии возможно ухудшение умственной деятельности и снижение владения тонкими моторными навыками, может нарушаться концентрация внимания, память, трудно управлять автомобилем, работать диспетчером.

Острая форма энцефалопатии у больного циррозом печени характеризуется тем, что у больного циррозом печени обычно после воздействия провоцирующих факторов развивается манифестная выраженная портосистемная энцефалопатия от I до IV степени.

Острая рецидивирующая энцефалопатия характеризуется повторным эпизодом энцефалопатии различной степени тяжести через определенный промежуток времени после купирования первого (предыдущего) эпизода.

Хроническая персистирующая портосистемная энцефалопатия развивается у больных циррозом печени с выраженными портосистемными анастомозами. Она характеризуется типичной психоневрологической симптоматикой, головными болями, снижением памяти, головокружениями, а также симптомами миелопатии (атаксия, боли по ходу нервных стволов, возможны парезы и даже плегии).

Хроническая рецидивирующая портосистемная энцефалопатия характеризуется тем, что после стабилизации симптоматики портосистемной энцефалопатии (нередко даже после уменьшения ее симптоматики) спустя определенный промежуток времени развивается выраженное ее обострение.

Стадии (степени) хронической портосистемной энцефалопатии представлены в табл. 62.9.

Лечебная программа при хронической портосистемной энцефалопатии включает следующие направления:

- устранение факторов, провоцирующих развитие энцефалопатии;
- лечебное питание;
- уменьшение продукции в кишечнике аммиака и меркаптанов, и их всасывания;
- стимулирование обезвреживания аммиака в печени, мышцах, головном мозге;
- связывание аммиака в крови;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ТЕСТ СВЯЗЫВАНИЯ ЧИСЕЛ

Ф. И. О. пациента		Дата
№ и/б (а/к)	Отделение	Время теста сек



Рис. 62.1. Тест связывания чисел для определения стадии печеночной энцефалопатии.

Таблица 62.8. Определение стадии печеночной энцефалопатии в зависимости от времени, затраченного на выполнение теста связывания чисел

Стадия печеночной энцефалопатии	Время выполнения теста связывания чисел, с
0	15-30
1	31-50
2	51-80
3	81-120
4	неспособность выполнить тест

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 62.9. Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Состояние интеллектуального статуса	Поведение
0 (латентная)	Не изменено	Снижение концентрации внимания и памяти (выявляются психометрическими тестами). Возможна утрата тонких моторных навыков	Не изменено
I	Нарушение ритма сна и бодрствования (сонливость днем, бессонница ночью), дезориентация	Снижение логического мышления, внимания, способности к счету (сложение), умственной работоспособности	Несобранность, эйфория или беспокойство, возможны депрессия, неврастения
II	Выраженная сонливость, летаргия, замедленные ответы	Минимальная дезориентация во времени и пространстве, снижение способности к счету (вычитание)	Апатия, неадекватное поведение, несдержанность, агрессия, чувство страха
III	Спутанное сознание вплоть до сопора	Дезориентация в пространстве, времени, амнезия, неспособность к счету	Делирий, агрессивное поведение, примитивные реакции
IV	Отсутствует (кома)	–	–

* **Примечание:** астериксис (хлопающий тремор, «неспособность удерживать положение») – связан с нарушением афферентной импульсации от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию спинного мозга. Легче всего астериксис выявляется, если больному предлагают вытянуть руки вперед перед собой с разогнутыми кистями в дорсальном направлении. Кисть падает вперед, затем дорсорефлекторное положение очень быстро восстанавливается, производя «хлопающие» движения.

- уменьшение образования в головном мозге ложных нейротрансмиттеров;
- коррекция метаболического алкалоза;
- применение ингибиторов ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов;
- дезинтоксикационная и эфферентная терапия;
- ортотопическая трансплантация печени.

Устранение факторов, провоцирующих развитие портосистемной энцефалопатии

Существует ряд факторов, провоцирующих развитие печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени (триггерные факторы). Устранение этих факторов может предупредить развитие или задержать прогрессирование уже развившейся энцефалопатии, а также способствовать быстрейшему ее купированию. Такими триггерными факторами являются:

- избыточное поступление белка с пищей, желудочно-кишечное кровотечение, выраженные запоры (все эти факторы способствуют повышению продукции аммиака в кишечнике);
- развитие системного алкалоза (метаболический алкалоз часто развивается при передозировке диуретиков, гипокалиемии, при развитии алкалоза наблюдается повышенная диффузия аммиака через гематоэнцефалический барьер и проникновение его в клетки головного мозга);
- значительно выраженное обезвоживание любого генеза (чрезмерный диурез вследствие передозировки диуретиков, удаление большого количества жидкости при лапароцентезе, слишком частые лапароцентезы, выраженная диарея), артериальная гипотензия любого генеза, обильное кровотечение, выраженная анемия — все эти факторы ухудшают кровообращение в печени, вызывают ее гипоксию и, следовательно, снижают обезвреживающую функцию печени, в том числе способность обезвреживать аммиак;
- продолжающееся злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксичных лекарственных препаратов (эти факторы снижают дезинтоксикационную функцию печени);
- обширные гематомы, хирургические вмешательства, инфекционно-воспалительные процессы любого генеза, особенно с высокой

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Нейромышечные и неврологические нарушения	Уровень аммиака в крови в сопоставлении с верхней границей нормы	Частота α-ритма на ЭЭГ (колебаний в секунду)
Отсутствуют, увеличено время выполнения психомоторных тестов	Как правило, в норме (11-55 мкмоль/л)	8,5-12
Тремор, изменение почерка, возможна дизартрия, нарушение координации, апраксия, гиперрефлексия	До 1,33 нормы	7-8
Астериксис, дизартрия, снижение рефлексов, гипертонус	1,33-1,66 нормы	5-7
Астериксис, ригидность мышц, нистагм, сниженные и патологические рефлексы, бессвязная речь	1,67-2 нормы	3-5
Децеребрация, арефлексия, астериксис исчезает	> 2 нормы	< 3

температурой тела — усиливают катаболизм белка и способствуют увеличению содержания аммиака в крови);

- выраженный дефицит цинка в рационе больного (при этом происходит подавление синтеза мочевины, что способствует росту уровня аммиака в крови);
- прием препаратов группы бензодиазепинов (активация центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов и усугубление энцефалопатии);
- прием транквилизаторов, снотворных и других психотропных средств (усугубление и прогрессирование энцефалопатии);
- электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, увеличение содержания в крови марганца).

Лечебное питание

Основным принципом лечебного питания при хронической портокавальной энцефалопатии является ограничение поступления с пищей белка на любой стадии энцефалопатии. При этом количество потребляемого белка необходимо ежедневно строго учитывать. Подробно о количестве белка в зависимости от выраженности энцефалопатии см. далее.

Суточный калораж (энергетическая ценность рациона) в среднем должен составлять около 1800–2500 ккал и обеспечивается он адекватным количеством жиров (80–100 г в сутки), преимущественно растительных, и углеводов (280–300 г). 75% энергетической ценности рациона обеспечивается углеводами и около 25% - жирами. Важно отметить, что углеводы (прежде всего овощи, фрукты, фруктовые и овощные соки) значительно уменьшают содержание в плазме крови аммиака и в определенной мере предупреждают дальнейшее нарастание его уровня. Однако следует помнить, что при нарушении толерантности к глюкозе, что часто наблюдается при циррозе печени, количество углеводов в рационе следует ограничить, а легко всасывающиеся углеводы (сахар, мед, варенье и др.) исключить. Необходимо также предусмотреть поступление с пищей оптимального количества витаминов (сбалансированные поливитаминные препараты) и микроэлементов (в первую очередь калия, магния, цинка, кальция).

Меню больного с портосистемной энцефалопатией состоит преимущественно из овощных блюд: это обычно овощные супы, каши, картофельное пюре, кисели, суфле, фрукты, соки, морсы.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

О содержании белка в диете

Ограничение содержания белка в рационе больного — важнейшее лечебное мероприятие, способствующее уменьшению образования аммиака и других нейротоксических продуктов в кишечнике. Степень ограничения белка зависит от степени (стадии) печеночной энцефалопатии.

При латентной печеночной энцефалопатии количество белка ограничивается, в среднем, до 40,0 г/сут (приблизительно 0,6 г/кг массы тела), при I-II стадии — до 30 г/сут (приблизительно 0,4 г/кг массы тела). При III стадии печеночной энцефалопатии П. Я. Григорьев и Н. А. Агафонова (2005) рекомендуют переводить больного на зондовое питание с исключением пищевого белка, а при IV стадии считают оптимальным перевод на парентеральное питание с исключением белка. М. Ю. Надинская (2001), А. О. Буеверов на III-IV стадиях энцефалопатии считают необходимым перевод больного на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г в сутки.

С. Д. Подымова (2005) указывает, что при значительном нарушении сознания и печеночной коме из пищи полностью исключают белок, прекращают пероральный прием пищи, питание с энергетической ценностью около 1600–1800 ккал обеспечивается введением через желудочный зонд или внутривенно 5–10 % раствора глюкозы.

Необходимо учесть, что при резком ограничении в рационе белка катаболические процессы могут значительно усиливаться, что может обусловливать даже рост азотемии, в связи с чем исключение белка из рациона или его ограничение до 10–20 г не должно продолжаться дольше 2–3 дней. Рекомендуется после уменьшения выраженности симптомов печеночной энцефалопатии, улучшения состояния больного постепенно увеличивать количество белка в рационе на 10 г каждые 3 дня, а после ликвидации симптомов печеночной энцефалопатии можно постепенно повысить количество белка до 80–100 г/сутки (то есть до 1,0–1,5 г/кг массы тела). Предпочтение должно быть отдано белкам растительного происхождения, потому что они больше содержат орнитина и значительно меньше — ароматических кислот и метионина, которые, как было указано выше, участвуют в синтезе ложных нейромедиаторов. Животные белки (мясо, рыба, яйца, творог) долгое время должны быть ограничены и в небольших количествах осторожно могут быть включены в рацион после устранения энцефалопатии и под контролем уровня аммиака в крови. Согласно рекомендациям Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию (1997), содержание белка в диете больных с печеночной энцефалопатией в анамнезе не должно превышать 70 г в сутки.

При составлении суточного рациона следует пользоваться таблицами, в которых указано количество белка в определенном продукте (табл. 62.10).

Наименьшее количество белка содержится в овощах и фруктах (2–3 %), за исключением бобовых культур.

Таблица 62.10. Содержание белка в основных продуктах питания

10,0 г белка содержатся в:	
300 мл молока	50 г телятины
300 г иогурта	45–50 г говядины
75 г творога	45 г куриного мяса
160 г сметаны	50 г индейки
1430 г масла	50–60 г свинины
45 г голландского сыра	35–50 г окорока
45 г российского сыра	40–45 г колбасы сырокопченой
34 г литовского сыра	90–60 г колбасы вареной
60 г сельди	100 г сарделек
60 г трески	75 г сосисок
60 г камбалы	80 г овсяной крупы
50 г сардин	135 г риса
90 г макарон	140 г ржаного хлеба
45 г фасоли	120 г пшеничного хлеба
	45 г пшеничной крупы

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Можно считать, что в 200 г овощей и фруктов содержится не более 5–6 г белка. В связи с очень небольшим содержанием белка в таких продуктах как сливочное и растительное масло, маргарин, сливки, мармелад, джем, мед, сладости, фруктовые и овощные соки, больной может их принимать столько, сколько он хочет.

Далее приводятся суточные рационы с различным содержанием белка для больных печеночной энцефалопатией (Н. Н. Силивончик, 2000):

- диета с суточным содержанием белка 10 г: фрукты, фруктовые соки, чай с лимоном и сахаром, кофе, рисовая каша, масло, мармелад, бисквит, овощной суп, овощи (свежие или печеные), печеный картофель;
- диета с суточным содержанием белка 20 г: предыдущий рацион + 200 г молока и 15,0 г мяса или рыбы, или сыра;
- диета с суточным содержанием около 40 белка: вышеизложенный рацион с содержанием белка 10 г/сут + 200 г молока + 25 г мяса или рыбы или сыра + 1 яйцо + обычный хлеб, макароны, сливки, сливочное масло, джем или мармелад;
- диета с суточным содержанием белка 60 г: предыдущий рацион, только количество мяса повышено до 75 г в сутки.

Уменьшение в кишечнике продукции аммиака и меркаптанов и их всасывания

Значительное увеличение образования в кишечнике аммиака и меркаптанов и интенсивное поступление их в кровоток при пониженной способности печени обезвредить эти соединения играет исключительную роль в развитии печеночной энцефалопатии. Для уменьшения синтеза этих нейротоксичных веществ в кишечнике используются невсасывающиеся синтетические дисахариды и антибиотики, а также очищение кишечника.

Лечение синтетическими дисахаридами, не всасывающимися в кишечнике

Для лечения печеночной энцефалопатии применяются два неабсорбирующихся дисахарида — *лактулоза* и *лактитол*.

Лактулоза является синтетическим дисахаридом β-галактозидфруктозой и обладает многообразными свойствами, способствующими уменьшению образования в кишечнике аммиака.

В тонкой кишке лактулоза проявляет следующие свойства: увеличивает осмотические свойства содержимого тонкой кишки и ускоряет кишечный транзит, что усиливает эвакуацию пищевых и эндогенных субстратов аммиака.

В толстой кишке лактулоза расщепляется бактериальной флорой с образованием молочной кислоты, вследствие чего понижается pH содержимого толстой кишки. Под влиянием лактулозы в толстой кишке развиваются следующие эффекты:

- снижение pH содержимого толстой кишки подавляет рост кишечных аммиакпродуцирующих бактерий, вследствие чего уменьшается продукция аммиака; одновременно изменяется соотношение NH_3/NH_4^+ в сторону NH_4^+, что в свою очередь уменьшает всасывание аммиака и даже увеличивает поступление аммиака из крови в просвет кишки;
- рост биомассы сахаролитических бактерий (для них лактулоза является источником углеводов), которые используют аммиак для синтеза белка, в результате чего количество аммиака в толстой кишке уменьшается;
- ингибирование деградации мочевины, что способствует элиминации аммиака в составе мочевины;
- уменьшается расщепление глутамина в слизистой оболочке кишки;
- нормализация кишечной флоры при длительном приеме, улучшение регенерации гепатоцитов.

Таким образом, под влиянием лактулозы уменьшаются синтез, всасывание аммиака в толстой кишке и уровень его в крови. М. Ю. Надинская (2001) указывает, что положительный эффект лечения лактулозой больных с циррозом печени и печеночной энцефалопатией отмечается в 60–70 % случаев и, конечно, зависит от степени тяжести цирроза печени и выраженности печеночной энцефалопатии.

Препараты лактулозы (дюфалак, портолак, нормазе, лактофальк) выпускаются в виде сиропа и дозируются так, чтобы получить мягкий стул 2–3 раза в сутки с кислой реакцией ($pH < 6,0$). Таким образом, доза лактулозы подбирается индивидуально и может колебаться от 30 до 120 мл в сутки в 3–4 приема. Для большинства больных требуется доза 30–90 мл лактулозы в сутки. Начинают лечение с приема внутрь лактулозы каждые 2 часа по 20–30 мл до появления жидкого стула. В тяжелых случаях лактулоза может вводиться в двенадцатиперстную кишку через зонд, а также применяться в клизмах (клизмы выполняются 2 раза в сутки, для приготовления клиз-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

мы 300 мл сиропа растворяют в 700 мл воды).

Препараты лактулозы должны применяться на любой стадии хронической печеночной энцефалопатии, а также при острой печеночной энцефалопатии.

Переносимость лактулозы в целом удовлетворительная, однако возможно развитие побочных эффектов: метеоризма (у 10–15 % больных), диареи (у 5–10 % больных), болей в животе, тошноты, рвоты.

Лечение неадсорбируемым дисахаридом лактитолом является таким же эффективным, как и лечение лактулозой, но при этом частота побочных эффектов (метеоризм, тошнота, диарея) значительно меньшая. Применяется в виде порошка в суточной дозе 30 г. Механизм действия аналогичен механизму действия лактулозы.

Лактоза — оказывает действие, близкое к лактулозе, принимается внутрь в суточной дозе 50–100 г или в клизмах в виде 20 % раствора 2 раза в день.

Применение антибактериальных средств с целью подавления синтеза аммиака в кишечнике

Назначение определенных антибиотиков при портосистемной печеночной энцефалопатии преследует следующие цели:

- подавление в толстой кишке бактерий, продуцирующих аммиак, что приводит к уменьшению образования аммиака в кишечнике и уменьшению уровня аммиака в крови;
- угнетение жизнедеятельности бактерий, продуцирующих аминокислотную оксидазу, дезаминазы аминокислот и ферменты, превращающие метионин в токсичные меркаптаны.

Ранее широко применяли аминогликозидные антибиотики, плохо всасывающиеся в кишечнике, в частности, неомицин внутрь в суточной дозе 6–8 г в течение 6–8 дней. В настоящее время неомицин применяется редко в связи с выраженной нефротоксичностью и ототоксичностью. Более широкое применение получили следующие антибиотики:

- *рифаксимин* — неабсорбируемое производное рифампицина, принимается внутрь в суточной дозе 1200 мг в течение 7–10 дней (не обладает нефротоксическим эффектом, возможно применение до 14 дней);
- *ципрофлоксацин* — фторхинолоновый антибиотик, назначается в суточной дозе 1000 мг внутрь в течение 7–10 дней;
- *метронидазол* внутрь в суточной дозе 800–1000 мг (обычно в таблетках по 0,25 г 4 раза в день, через 3–4 дня возможен прием в меньшей дозе 500–750 мг в день);
- *ванкомицин* — невсасывающийся антибиотик из группы гликопептидов, применяется внутрь в капсулах по 0,125 г 4 раза в день (допустимо повышение дозы до 1,0 и даже 2,0 г в сутки), лечение длится около 5–10 дней.

При рефрактерной печеночной энцефалопатии рекомендуется комбинированный прием лактулозы и антибиотиков.

Заселение просвета толстой кишки бактериями, не продуцирующими уреазу

С целью уменьшения образования аммиака в кишечнике рекомендуется также заселение просвета толстой кишки бактериями, не продуцирующими уреазу. Эти бактерии являются антагонистами уреазопродуцирующих бактерий, угнетение активности последних приводит к уменьшению образования аммиака в толстой кишке.

Как правило, для заселения применяются бактерии *Lactobacillus, Enterococcus faecium*. Можно рекомендовать с этой целью *лактобактерин* (выпускается в виде порошка во флаконах и ампулах, содержащих по 2–5 доз; в 1 дозе содержится $6-7\times10^6$ клеток молочно-кислых бактерий), назначается внутрь по 2–4 дозы 3 раза в день в течение 3–4 недель. Целесообразно применять *линекс* (выпускается в капсулах, в которых содержится $1{,}2\times10^7$ молочнокислых бактерий, бифидум-бактерий и энтерококков), назначается по 2 капсулы 3 раза в день в течение 4 недель.

Очищение толстой кишки

С целью уменьшения образования в толстой кишке аммиака производится санация (очищение) толстой кишки. Для этого применяются высокие клизмы объемом не менее 1000 мл 2 раза в день. Можно применять клизмы с лактулозой (300 мл лактулозы на 700 мл воды), а после них — с чистой кипяченой водой, лучше подкисленной путем добавления 0,25 % раствора уксусной кислоты. Щелочные клизмы противопоказаны, так как могут вызвать транслокацию аммиака из просвета кишечника в кровь.

Очищение кишечника можно произвести также с помощью слабительных средств, которые при выраженной печеночной энцефалопатии лучше вводить через назогастральный зонд. Обычно рекомендуется введение через зонд 1000 мл 10 % раствора маннитола в течение 60–

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

90 минут (капельная инфузия через зонд), что вызывает осмотическую диарею и полное очищение кишечника в течение 3–4 часов.

Стимулирование обезвреживания аммиака в печени, мышцах, головном мозге

Наиболее изученным препаратом, который усиливает процессы обезвреживания аммиака в печени, мышцах и головном мозге, является *L-орнитин-L-аспартат* (гепа-мерц).

Как известно, в норме аммиак обезвреживается, превращаясь в глутамин и далее в мочевину при участии ферментов карбамоилфосфатсинтетазы и орнитинкарбамоилтрансферазы. Под влиянием L-орнитина-L-аспартата активируются в перипортальных гепатоцитах указанные ферменты, кроме того, L-орнитин и L-аспартат являются субстратами цикла синтеза и мочевины, и глутамина. В итоге под влиянием L-орнитина-L-аспартата в перипортальных гепатоцитах аммиак превращается в мочевину. Наряду с этим в перивенозных гепатоцитах и в мышцах L-орнитин-L-аспартат активирует глутаминсинтетазную реакцию, вследствие чего аммиак превращается в глутамин. Это имеет очень большое положительное значение, так как при циррозе печени активность ферментов орнитинового цикла образования мочевины снижена, и синтез глутамина в мышцах становится ведущей и по сути основной реакцией обезвреживания аммиака в организме, и этот путь активируется L-орнитином-L-аспартатом.

L-орнитин-L-аспартат (гепа-мерц) выпускается в виде гранулята с содержанием в 1 порошке 3 г активного вещества и в ампулах для внутривенных инфузий по 10 мл (концентрат) с содержанием в 1 ампуле 5 г активного вещества. Для приема внутрь содержимое 1 пакетика гранулята растворяется в 200 мл жидкости, при использовании формы препарата для внутривенного введения гепа-мер -концентрат растворяют в 500 мл 5 % раствора глюкозы. Дозы препарата гепа-мерц зависят от выраженности печеночной энцефалопатии. При портосистемной энцефалопатии I и II ст. рекомендуется вначале вводить препарат внутривенно капельно 40 мл (20 мг) в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы со скоростью 6–10 капель в 1 мин в течение 7 дней, затем препарат применяется в дозе 6 г 3 раза в день внутрь в течение 14 дней.

При портосистемной энцефалопатии III ст. гепа-мерц вводится внутривенно капельно 60 мл (30 г) в течение 14 дней, затем принимается внутрь по 6,0 г 3 раза в день 7–14 дней.

При портосистемной энцефалопатии IV степени допускается внутривенное капельное введение препарата гепа-мерц в количестве 80 мл (40 г).

При латентной портосистемной энцефалопатии, а также для ее профилактики рекомендуется прием гранулята гепа-мерц 9,0 г в сутки в течение 3–6 месяцев.

Переносимость препарата хорошая, в редких случаях наблюдаются тошнота, иногда — рвота, но обычно эти симптомы быстро проходят и, как правило, не требуют отмены препарата.

Орницетил — является α-кетоглюконатом орнитина, механизм действия сходен с механизмом действия L-орнитина-L-аспартата (гепа-мерц), препарат связывает аммиак. Выпускается во флаконах, содержащих порошок для инфузии по 2 и 5 г. Вводится внутривенно капельно в дозе 15,0–25,0 г в сутки в 5 % растворе глюкозы. Доза определяется степенью тяжести печеночной энцефалопатии.

Гепасол-А — комплексный препарат, содержит аргинин (полузаменимая аминокислота), способствует превращению аммиака в мочевину, связыванию токсичных ионов аммония); яблочную кислоту (участвует в образовании АТФ в цикле Кребса, а также является предшественником аспартата, который активно связывает аммиак); аспарагинат (важный продукт для синтеза незаменимых аминокислот, обладает анаболическими свойствами); сорбитол; витамины B_2, B_6, никотинамид. Гепасол-А выпускается во флаконах по 500 мл.

Препарат способствует уменьшению интоксикации за счет усиления метаболизма аммиака в печени и в головном мозге, снижает уровень аммиака в крови, повышает антиоксидантную активность сыворотки крови, обладает иммуномодулирующим действием. Указанные свойства гепасола-А способствуют нормализации или значительному улучшению функциональной способности печени и головного мозга и уменьшению клинических проявлений печеночной энцефалопатии, а также повышению толерантности к белку.

Гепасол-А вводится внутривенно капельно в дозе 500 мл со скоростью 40 капель 2 раза в день до уменьшения мозговой симптоматики.

Переносимость препарата хорошая. Противопоказаниями к лечению гепасолом-А являются непереносимость сорбитола, фруктозы, дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, проявления алкалоза, отравление метанолом, тяжелая почечная недостаточность.

Гепатил — орнитина аспартат, выпускается в таблетках по 150 мг и в ампулах по 5 мл (в 1

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ампуле растворено 500 мг препарата) для внутривенных вливаний. Механизм действия гепатила аналогичен препарату L-орнитин-L-аспарагинат (гепа-мерц) — см. выше. Препарат применяется на всех стадиях печеночной энцефалопатии.

При начальных проявлениях печеночной энцефалопатии гепатил может применяться внутрь по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3–4 недель, при тяжелой печеночной энцефалопатии гепатил вводится внутривенно по 1,0 г 2 раза в день, в наиболее тяжелых случаях внутривенно можно ввести гепатил в суточной дозе до 10,0 г и даже больше.

Переносимость гепатила хорошая, редко бывают тошнота и рвота.

Цинк является кофактором ферментов, участвующих в синтезе мочевины и снижает активность перекисного окисления липидов. Считается, что цинк может использоваться в виде пищевых добавок в качестве дополнения к базисной терапии печеночной энцефалопатии, особенно на ранних стадиях ее развития.

Следует отметить, что уровень аммиака в крови при портосистемной энцефалопатии снижается более значительно, а следовательно, клинические проявления ее тоже уменьшаются более существенно при комбинированном применении следующих лекарственных средств:

- лактулоза + препараты орнитина (гепа-мерц, орницетил, гепатил);
- лактулоза + гепасол А;
- лактулоза + метронидазол;
- метронидазол + препараты орнитина (гепа-мерц, орницетил, гепатил).

При I-II ст. печеночной энцефалопатии допустима комбинация адеметионина (гептрала) с препаратами орнитина или лактулозой (лечение целесообразно проводить под контролем уровня аммиака в крови).

При нетяжелой энцефалопатии возможно применение *L-карнитина* по 5 мл (1 г) в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день 10–14 вливаний или внутрь 2–4 г в сутки, а также предшественника карнитина *милдроната* внутрь по 0,25 г 4 раза в день и внутривенно 10 мл 10 % раствора 1 раз в день 10–14 дней.

Связывание аммиака в крови

С целью связывания аммиака в крови и, следовательно, снижения его уровня используются следующие препараты.

Натрия бензоат — связывает аммиак в крови и превращает его в гиппуровую кислоту, которая выводится с мочой, одновременно активируется метаболизм в гепатоцитах. Таким образом, при применении натрия бензоата аммиак обезвреживается в обход печени. Натрия бензоат назначается внутрь в суточной дозе 10,0 г. В широкой терапевтической практике натрия бензоат применяется как отхаркивающее средство в составе отхаркивающей микстуры.

Натрия фенилацетат — связывает аммиак в кровеносном русле и превращает его в фенилацетилглутамин.

Натрия бензоат и натрия фенилацетат чаще применяются в педиатрической практике для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла и уменьшения имеющейся у них гипераммониемии.

М. Ю. Надинская (2001) указывает, что эффективность этих препаратов близка к эффективности лактулозы, эффект этих средств наступает быстро, но он непродолжителен. Широкого применения для лечения печеночной энцефалопатии натрия бензоат и натрия фенилацетат не получили.

Глютаминовая кислота — участвует в белковом и углеводном обменах, стимулирует окислительные процессы, способствует связыванию и выведению аммиака из организма, повышает устойчивость организма к гипоксии. Эндогенная глютаминовая кислота содержится в значительном количестве в белом и сером веществе головного мозга и является нейромедиаторной кислотой, стимулирует передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы.

При печеночной энцефалопатии можно вводить глютаминовую кислоту внутривенно капельно в виде 1 % раствора в количестве 300–500 мл. Однако эффект лечения глютаминовой кислотой невелик.

Уменьшение образования в головном мозге ложных нейротрансмиттеров

Как указывалось выше, важнейшей причиной образования ложных нейротрансмиттеров, угнетающих головной мозг и вызывающих развитие печеночной энцефалопатии, является аминокислотный дисбаланс, то есть уменьшение количества аминокислот с разветвленной боковой цепью и увеличение ароматических аминокислот. Исходя из этого, для уменьшения образования ложных нейротрансмиттеров применяют препараты, содержащие разветвленные аминокислоты (валин, лейцин, изолейцин). Введение этих препаратов уменьшает симптомы печеночной энцефалопатии.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Как правило, препараты разветвленных аминокислот вводятся внутривенно капельно.

Аминостерил N-Гепа — раствор аминокислот, не содержащий углеводов и электролитов, выпускается во флаконах по 500 мл в виде 5 и 8 % раствора. Содержание аминокислот в 1 л 5 % раствора 50 г, в 1 л 8 % раствора — 80 г, аминного азота в 1 л соответственно 8,1 и 12,9 г. В аминостериле-N-Гепа в 1 л содержится 33,6 г разветвленных аминокислот (лейцина, изолейцина, валина) и всего лишь 0,95 г ароматических аминокислот фенилаланина и триптофана.

Аминостерил-N-Гепа вводится внутривенно капельно 8 % раствор 1—1,25 мл/кг/час. Максимальная доза 5 % раствора аминостерила-N-Гепа 2100 мл в сутки, 8 % раствора — 1300 мл в сутки.

Гепатамин — аминокислотный раствор, выпускается в виде 8 % раствора по 500 мл во флаконе. Общее содержание белка 76 г/л, аминокислот в препарате 80 г/л, из них аминокислот с разветвленной цепью 28,4 г/л или 36 %. Гепатамин содержит также ароматические аминокислоты, но в значительно меньшем количестве по сравнению с другими растворами аминокислот. В состав препарата входят также электролиты натрий 10 мэкв/л, хлор < 3 мэкв/л.

Гепатамин рекомендуется для лечения печеночной энцефалопатии. Препарат также обеспечивает необходимую поддержку питания больного. При введении 500 мл гепатамина в организм пациента поступает 38 г белка, 40 г аминокислт и 6 г азота, при этом уровень аммиака в крови не повышается.

Гепатамин вводится внутривенно капельно на 5 % растворе глюкозы. Общая суточная доза гепатамина составляет 500—1000 мл.

Фалькамин — выпускается в пакетиках. 1 пакетик фалькамина содержит 3,62 г лейцина, 1,94 г валина, 1,45 г изолейцина (разветвленные аминокислоты). 1 пакетик необходимо растворить в небольшом количестве воды и принимать во время еды 3 раза в день. Препарат хорошо переносится, может приниматься длительно.

Фалькамин применяется преимущественно при менее тяжелых стадиях печеночной энцефалопатии.

Разветвленные аминокислоты содержатся также в препаратах *лактострикт, тавамин, гепамин.*

Тавамин — комплексный препарат, состоящий из 4 разветвленных аминокислот (валина, лейцина, изолейцина, таурина). Выпускается в капсулах. Применяется внутрь в дозах по 0,5—1,0 г 3 раза в сутки курсами до 20 дней. Повторное применение возможно с интервалом в 2 недели. Переносимость препарата хорошая. В редких случаях возможны диспепсия, аллергические проявления (кожный зуд, крапивница) у больных, страдающих аллергическими заболеваниями.

Гепамин — выпускается в виде гранулята с содержанием в 1 порошке 5 г активного вещества — разветвленных аминокислот. Препарат растворяется в небольшом количестве воды и принимается 3 раза в день во время еды. Переносимость препарата хорошая.

Имеются также специальные растворы для энтерального питания (в качестве питья или зондового питания), содержащие разветвленные аминокислоты (например, препарат *фрезубин hepa*). Фрезубин содержит также другие сбалансированные питательные вещества. Суточная доза фрезубина hepa составляет 1500 мл, что соответствует 1950 ккал.

Коррекция метаболического алкалоза

Метаболический алкалоз возникает у больных с декомпенсированным циррозом печени при избыточном употреблении мочегонных средств, чрезмерном диурезе и потере калия с мочой. Метаболический алкалоз способствует развитию или усугубляет имеющуюся печеночную энцефалопатию, так как способствует активной диффузии неионизированного аммиака через гематоэнцефалический барьер. При развитии метаболического алкалоза рекомендуется вводить внутривенно капельно 50—60 мл 4 % раствора калия хлорида в 500—1000 мл 5 % раствора глюкозы.

Лечение ингибиторами ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов

О роли ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов в развитии печеночной энцефалопатии указано выше. Ингибитором ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов в головном мозге является *флумазенил.* Препарат вводится внутривенно капельно в начальной дозе 0,3 мг в 5 % растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида, затем доза постепенно повышается до 5 мг/час. После улучшения состояния больного рекомендуется переход на прием препарата внутрь в дозе 50 мг в сутки.

В контролируемых клинических исследованиях установлен положительный эффект флумазенила при печеночной энцефалопатии, однако длится он не более 4 часов. Эффективность флумазенила значительно выше, если причиной развития или манифестации печеночной энцефало-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

патии является прием барбитуратов или бензодиазепинов. Кроме того, препарат целесообразно применять также при выраженном обострении печеночной энцефалопатии, то есть при своеобразных острых эпизодах острой печеночной энцефалопатии.

Дезинтоксикационная и эфферентная терапия

Трансфузионные средства, вводимые больному при печеночной энцефалопатии, связывают и нейтрализуют токсические вещества. В целях дезинтоксикации больному вводятся внутривенно капельно 5 % *раствор глюкозы, раствор Рингера, изотонический раствор натрия хлорида*. Глюкоза обеспечивает парентеральное питание, улучшает функциональную способность печени. Вместе с глюкозой вводят витамины: *витамин С* (1000 мг/сут), *тиамина бромид* 50 мг или *кокарбоксилазу* до 200–400 мг, *витамин* B_6–50-100 мг, *никотинамид* — 100 мг. Применяется также внутривенное капельное введение 400 мл *гемодеза*, молекулы которого образуют соединения с физиологически активными веществами, что обеспечивает дезинтоксикационный эффект; кроме того, гемодез оказывает диуретическое действие, улучшает состояние системы микроциркуляции.

Целесообразно применение *реамберина* – сбалансированного изотонического детоксицирующего инфузионного раствора с антигипоксическим действием. Препарат содержит N-(1-дезокси-α-глюцитол-1-ω)-N-метил-аммония, натрия сукцинат (1,5%), натрия хлорид (0,6%),калия хлорид (0,03%), магния хлорид (0,012%). Реамберин уменьшает интоксикацию, улучшает тканевое дыхание и обезвреживающую функцию печени. Вводится внутривенно капельно в виде 1,5% раствора по 400 мл.

В целом за сутки вводят около 2,5–3 л жидкости под контролем ЦВД, суточного диуреза. Перегрузка жидкостью опасна из-за нарастания асцита и возможности отека легких.

Для лечения печеночной энцефалопатии применяют *гемосорбцию*, обменное замещение плазмы — *плазмаферез* (используется свежезамороженная плазма) 1 раз в 3–4 дня, гемофильтрацию в целях удаления ароматических аминокислот, оказывающих токсическое действие на ЦНС. Показаниями для проведения эфферентной терапии при печеночной энцефалопатии являются (В. Г. Радченко и соавт., 2005):

- быстрое прогрессирование клинических и лабораторных признаков печеночной энцефалопатии;
- отсутствие эффекта от общепринятой терапии;
- выраженные электролитные изменения;
- высокая концентрация эндотоксинов в крови;
- изменения электроэнцефалограммы.

Возможно применение также *энтеросорбции*, при этом токсические вещества кишечника адсорбируются на энтеросорбентах и удаляются. Можно использовать волокнистый сорбент АУВ в дозе 6 г в сутки, энтеросорбент СКН по 10 г 3 раза в день в течение 10–14 дней; энтеродез по 5 г в 100 мл кипяченой воды 1–3 раза в день в течение 5–10 дней; белосорб по 1 чайной ложке 3 раза в день в $^1/_2$ стакана кипяченой воды.

Можно рекомендовать также прием энтеросорбентов, полученных при переработке лигнина — продукта гидролиза углеводных компонентов древесины. К этим энтеросорбентам относятся препараты фильтрум и лактофильтрум.

Фильтрум-сти — представляет собой 100 % гидролизный лигнин; выпускается в таблетках по 0,4 г. Назначается по 2–3 таблетки 3 раза в день за 1–1,5 часа до или после приема пищи. Препарат не токсичен, не имеет противопоказаний, хорошо и полностью эвакуируется из кишечника, не обладает побочными эффектами.

Лактофильтрум — выпускается в таблетках по 0,5 г, содержит 85 % гидролизного лигнина и 15 % лактулозы. Принимается внутрь по 2–3 таблетки 3 раза в день за 1–1,5 часа до еды или после приема пищи.

Курс лечения фильтрум-сти и лактофильтрум 2–3 недели.

Трансплантация печени

В настоящее время роль трансплантации печени в лечении хронической энцефалопатии при циррозе печени значительно возросла. Основными показаниями к трансплантации печени являются тяжелая, рефрактерная к лечению портосистемная энцефалопатия, в том числе при наличии синдрома деменции, экстрапирамидных расстройств, спастического парапареза. Больные с портосистемной энцефалопатией должны быть своевременно проконсультированы в центре трансплантологии печени.

Принципы лечения латентной печеночной энцефалопатии

У 50–70 % больных циррозом печени при проведении психометрических тестов выявляется латентная печеночная энцефалопатия при отсут-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ствии ее отчетливых клинических проявлений. Лечение латентной печеночной энцефалопатии может проводиться амбулаторно. Основными лечебными мероприятиями при латентной печеночной энцефалопатии являются:

- устранение факторов, провоцирующих развитие печеночной энцефалопатии;
- ограничение в рационе количества употребляемого белка до 40,0–60,0 г в сутки. Однако следует заметить, что длительное ограничение белка может способствовать развитию белкового дефицита, распаду эндогенных протеинов и даже увеличению азотемии. В связи с этим сформировалась точка зрения о том, что при латентной энцефалопатии возможно потребление белка до 1,0 г/кг массы тела под контролем толерантности пациента к указанному количеству белка (периодическое определение уровня аммиака в крови). Предпочтение отдается растительному белку, который мало содержит ароматических аминокислот;
- прием препаратов, содержащих разветвленные аминокислоты (можно в виде препаратов фалькамин, лактострикт или тавамин), периодически возможно внутривенное введение аминокислот с разветвленной цепью;
- прием лактулозы внутрь в индивидуально подобранной дозе, вызывающей мягкий стул, 2–3 раза в сутки;
- прием препаратов орнитина внутрь (гепамерц, гепатил).

Прогноз при портосистемной энцефалопатии

Прогноз при печеночной энцефалопатии во многом зависит от ее стадии. А. О. Буеверов, М. В. Маевская (2008) приводят данные о том, что при печеночной энцефалопатии 0-I стадий выживаемость в текущую госпитализацию приближается к 100 %, при II стадии составляет 60–75 %, при III-IV стадиях — 30 %, 10–20 % больных остаются живыми после первого эпизода печеночной комы.

Прогноз значительно хуже у лиц пожилого возраста и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний.

Лечение гепаторенального синдрома

Гепаторенальный синдром — прогрессирующая функциональная почечная недостаточность, развивающаяся на фоне тяжелого заболевания печени, протекающего с синдромом портальной гипертензии и асцитом. Патоморфологических изменений в почках при гепаторенальном синдроме нет. Основными патогенетическими факторами гепаторенального синдрома являются:

- активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что приводит к спазму почечных артериол, уменьшению кровотока в почках, снижению клубочковой фильтрации, увеличению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах;
- активация симпатической нервной системы, что сопровождается повышением тонуса почечных артериол (через α_1-адренорецепторы), уменьшением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличением секреции ренина, повышением канальцевой реабсорбции натрия;
- повышение секреции антидиуретического гормона, что поддерживает вазоконстрикцию в почках, способствует снижению клубочковой фильтрации и задержке воды;
- дисбаланс между продукцией эндотелием вазодилатирующих факторов (оксида азота, вазодилатирующих простагландинов, простациклина) и вазоконстрикторных факторов (эндотелина, тромбоксана) с отчетливым преобладанием вазоконстрикторов;
- снижение активности калликреин-кининовой системы почек и, следовательно, уменьшение ее вазодилатирующего эффекта;
- резистентность почечных рецепторов к предсердному натрийуретическому гормону, который, как известно, оказывает в норме вазодилатирующее и диуретическое действие;
- высокая продукция лейкотриенов в почках, что повышает почечное сосудистое сопротивление, снижает клубочковую фильтрацию.

Указанные патогенетические факторы вызывают выраженную почечную вазоконстрикцию и ограничение почечного кровотока. Предполагается, что активация вышеназванных патогенетических факторов происходит в ответ на дилатацию сосудистого русла у больных циррозом печени с портальной гипертензией, обусловленную циркуляцией в крови вазодилататоров.

Гепаторенальный синдром развивается примерно у 18 % больных декомпенсированным циррозом печени (Gines, 1993), как правило, при плохо контролируемом циррозе. Провоцирующими развитие гепаторенального синдрома факторами являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, прием нестероидных противовоспалительных средств, прогрессирующая печеночная недостаточность, гиповолемия любого генеза, бактериальная ин-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

фекция, в том числе спонтанный бактериальный перитонит.

Новые диагностические критерии гепаторенального синдрома были обсуждены в 2005 г. в г. Сан-Франциско 56-м съездом Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени, а также Исследовательской группой по изучению гепаторенального синдрома, и были опубликованы Salerno и соавт. в 2007 г. (табл. 62.11).

Различают *два варианта гепаторенального синдрома* (Gines и соавт., 2003):

I — быстро прогрессирующее снижение почечной функции менее чем за 2 недели (увеличение содержания креатинина до уровня > 226 мкмоль/л или уменьшение клубочковой фильтрации на 50 % до величины < 20 мл/мин);

II — стабильно протекающий, не прогрессирующий гепаторенальный синдром с содержанием креатинина в сыворотке крови в пределах 133-226 мкмоль/л.

Основными *принципами лечения гепаторенального синдрома* являются:

- устранение провоцирующих факторов;
- ограничение употребления соли до 2,0 г в сутки и белка в диете;
- проведение мероприятий, улучшающих функцию печени (продолжение применения лактулозы, разветвленных аминокислот, орнитина);
- ограничение приема жидкости до 1500 мл при гипонатриемии (содержание натрия в плазме крови менее 125 ммоль/л);
- отмена диуретиков или снижение их дозы;
- внутривенное капельное введение вазоконстрикторов в сочетании с внутривенными вливаниями альбумина;
- трансплантация печени.

Таблица 62.11. Диагностические критерии гепаторенального синдрома (Salerno F., Gerbes A., Gines P.; Wong F., Arroyo V., 2007)

1.	Цирроз печени с асцитом
2.	Креатинин сыворотки крови > 133 мкмоль/л (> 1,5 мг/дл)
3.	Нет снижения сывороточного креатинина до величины < 133 мкмоль/л (< 1,5 мг/дл) спустя 2-3 дня после отмены диуретической терапии и восполнения объема циркулирующей крови внутривенным введением альбумина. Рекомендуемая доза альбумина – 1 г/кг массы тела в сутки, максимальная доза – до 100 г в сутки
4.	Отсутствие шока, сепсиса
5.	Отсутствие текущего или недавнего приема нефротоксических препаратов
6.	Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией > 500 мг/сут, микрогематурией (> 50 эритроцитов в поле зрения), и/или отсутствие изменений почек по данным УЗИ

Ранее при гепаторенальном синдроме широко применяли внутривенное капельное вливание симпатомиметика *допамина* (дофамина) в «почечных» дозах (2-4 мкг/кг/мин), причем в начале применения доза может быть меньше (1 мкг/кг/мин). В указанной дозе допмин вызывает допмин вызывает дилатацию почечных сосудов и увеличивает клубочковую фильтрацию. Одновременно производится внутривенное вливание альбумина – в первый день в дозе 1 мг/кг массы тела, в последующие дни по 20-40 г в день. В настоящее время сформировалось мнение о небольшой эффективности допамина при гепаторенальном синдроме (восстанавливает почечную функцию только у 5% больных). Gines и соавт. (2009), вообще считают, что допмин, фуросемид и маннитол неэффективны при гепаторенальном синдроме. Мы упоминаем допмин только потому, что он доступен для отечественных врачей, а лечение обсуждаемыми далее вазопрессорами, в частности, терлипрессином, в наших условиях возможно далеко не всегда. Если под действием допамина диурез не возрастает в течение 12 часов, дальнейшее введение его бесполезно.

В настоящее время сформировалась точка зрения, согласно которой общепринятым методом фармакотерапии гепаторенального синдрома является внутривенная инфузия *альбумина* и вазоконстриктора *терлипрессина* – длительно действующего синтетического аналога вазопрессина.

Терлипрессин стимулирует V1a-вазопрессиновые рецепторы, вследствие чего проявляется сосудосуживающий эффект, уменьшается вазодилатация артериол мезентериальной системы, улучшаются перфузия почек и клубочковая фильтрация, повышается артериальное давление. Терлипрессин начинают вводить внутривенно с дозы 0,5 мг каждые 4 часа. При отсутствии эффекта, т.е. при отсутствии уменьшения креатининемии, производят ступенчатое повышение дозы: через 2-3 дня до 1 мг каждые 4 часа, в последущем при необходимости через 2-3 дня дозу повышают до 2 мг каждые каждые 4 часа, т.е. до суточной дозы 12 мг (Cardenas, 2005). При констатации положительного эффекта лечение терлипрессином продолжается не более 15 дней.

Побочные эффекты терлипрессина (головная боль, затруднение дыхания, повышение АД, усиление перистальтики кишечника, ишемия миокарда) наблюдаются обычно при дозе более 2 мг

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

каждые 4 часа. Введение альбумина внутривенно производится так, как указано выше при обсуждении методики лечения допамином и альбумином. Эффективность лечения гепаторенального синдрома терлипрессином и альбумином доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях (Solanki и соавт., 2003). Противопоказаниями к лечению терлипрессином являются эпилепсия, ишемическая болезнь сердца, сердечные аритмии, бронхиальная астма, ранние сроки беременности и токсикоз беременных.

Установлено, что лечение гепаторенального синдрома внутривенным введением норадреналина и альбумина так же эффективно, как лечение терлипрессином и альбумином (Sharma и соавт., 2008). Норадреналин при этом вводят следующим образом: начинают с непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 0,5 мг/ч, чтобы вызвать повышение систолического АД на 10 мм рт. ст. и повышение 4-часового диуреза на 200 мл. Если эта цель не достигается, дозу норадреналина повышают каждые 4 часа на 0,5 мг/ч до максимальной дозы 3 мг/ч, альбумин вводят внутривенно каждые сутки в дозе 20-40 г, при повышении ЦВД выше 180 мм водного столба введение альбумина временно прекращают.

При отсутствии эффекта при лечении вышеуказанными методами рекомендуется трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование. Наиболее эффективный метод лечения гепаторенального синдрома — пересадка печени. 5-летняя выживаемость в этом случае составляет 60%.

По мнению Arroyo (2008), достаточно эффективной альтернативой вазоконстрикторам при гепаторенальном синдроме I типа является операция трансюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования со стентированием.

Angel (2004) указывает на возможность использования в отдельных случаях экстракорпорального альбуминового диализа молекулярной абсорбентной рециркулирующей системой.

Отношение к гемодиализу при гепаторенальном синдроме неоднозначно. В некоторых центрах проводят гемодиализ или непрерывную артерио-венозную или вено-венозную гемофильтрацию при повышении содержания креатинина в сыворотке крови до 400 мкмоль/л, при этом предпочтение отдается гемофильтрации. С помощью гемодиализа или гемофильтрации устраняются избыток жидкости, азотемия, ацидоз, электролитные нарушения (избыток калия, магния, фосфатов). Гемодиализ или гемофильтрация не увеличивают продолжительность жизни и обычно не проводятся, если не предполагается пересадка печени.

При гепаторенальном синдроме II типа применяются диуретики (фуросемид в комбинации с верошпироном), однако их следует применять при условии что они увеличивают экскрецию натрия с мочой более 30 ммоль/сут. В случае развития гипонатриемии уменьшают внутривенное введение жидкости. Проводится парацентез с внутривенным введением альбумина. Одновременное введение альбумина и вазоконстрикторов применяется редко в связи с непродолжительным положительным эффектом.

Прогноз при гепаторенальном синдроме неблагоприятный. Летальность без применения вазоконстрикторов (прежде всего, терлипрессина) и альбумина приближается к 80-100%. При лечении терлипрессином и альбумином больных гепаторенальным синдромом I типа при классе тяжести А и В цирроза печени по Чайлду-Пью к концу второй недели лечения можно получить удовлетворительный эффект у 60-75% больных (Arroyo, 2004). 5-летняя выживаемость больных гепаторенальным синдромом I типа после пересадки печени составляет 60%.

При лечении больных гепаторенальным синдромом II типа положительный эффект можно получить в большинстве случаев.

Лечение синдрома гиперспленизма

Гиперспленизм — снижение в крови форменных элементов (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) у больных циррозом печени с гепатоспленомегалией. Развитие гиперспленизма обусловлено поражением ретикулоэндотелиальной системы, спленогенным торможением костномозгового кроветворения, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов в селезенке.

Для повышения числа лейкоцитов в крови применяются стимуляторы лейкопоэза — *нуклеиновокислый натрий* по 0,3 г 3—4 раза в день от 2 недель до 3 месяцев; *пентоксил* по 0,2 г 3 раза в день в течение 2—3 недель.

При отсутствии эффекта от применения стимуляторов лейкопоэза, а также при выраженной панцитопении назначается *преднизолон* в суточной дозе 20—40 мг в течение 2—3 месяцев с постепенным последующим снижением дозы. При критическом снижении числа эритроцитов и тромбоцитов (уровень гемоглобина ниже 50 г/л, число тромбоцитов 50×10^9/л и ниже) производится переливание эритроцитарной и тромбоци-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

тарной массы. При отсутствии эффекта от вышеизложенных методов лечения при резко выраженном гиперспленизме, геморрагическом и гемолитическом синдромах производится *спленэктомия* или *эмболизация селезеночной артерии*.

Хирургическое лечение цирроза печени

Показания к хирургическому лечению цирроза печени

Основными показаниями к хирургическому лечению цирроза печени являются:

- выраженная портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода и желудка, сопровождающимся кровотечением из них или угрозой кровотечения (то есть при наличии варикоза вен желудка и пищевода II-III степени с трофическими поражениями слизистой оболочки над венами);
- выраженная портальная гипертензия с резистентным асцитом, рефрактерным к лечению;
- спленомегалия у подростков с циррозом печени с выраженным отставанием в физическом и половом развитии (удаление большой селезенки у таких больных способствует нормализации физического развития);
- гиперспленизм преимущественно у больных с признаками гемолиза эритроцитов и критической панцитопенией, не поддающейся лечению глюкокортикоидными препаратами (удаление селезенки у названных категорий больных значительно улучшает показатели гемограммы и устраняет гемолиз).

Вместе с тем следует отметить, что гиперспленизм в настоящее время не считается абсолютным показанием к спленэктомии в связи с тем, что эта операция практически не оказывает существенного влияния на прогноз даже при улучшении гемограммы (устранении панцитопении).

В настоящее время у больных циррозом печени с целью предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка выполняются следующие виды операций:

- паллиативные (эзофагогастростомия и прошивание варикозно расширенных вен абдоминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка или деваскуляризация пищевода и желудка);
- малоинвазивные рентгеноэндоваскулярные и эндоскопические операции (выполняются с целью профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка); к рентгеноваскулярным операциям относятся: а) чрескожная чреспеченочная эмболизация венозных сосудов желудка специальными эмболизирующими средствами, что уменьшает приток крови к варикозно расширенным венам гастроэзофагеальной зоны и устраняет или предупреждает кровотечение; б) трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (это вмешательство снижает портальное давление, что вызывает остановку кровотечения); в) редукция селезеночного артериального кровотока (это вмешательство целесообразно при резистентном асците). Эндоскопические методы используются для остановки кровотечения и включают диатермокоагуляцию, лазерную фотокоагуляцию, наложение лигатуры на варикозный кровоточащий узел пищевода, введение склерозирующих веществ;
- условно радикальные операции — портокавальные анастомозы, которые подразделяются на тотальное, селективное и парциальное шунтирование.

Тотальное портокавальное шунтирование представляет собой наложение сосудистых анастомозов с воротной, селезеночной или верхней брыжеечной веной.

Эта операция устраняет портальную гипертензию, но может осложниться развитием острой печеночной недостаточности и энцефалопатии.

Селективное портокавальное шунтирование заключается в создании дистального спленоренального анастомоза и эффективно снижает давление в портальной вене, предупреждает кровотечение из варикозно расширенных вен и практически не осложняется печеночной недостаточностью.

Парциальное портокавальное шунтирование осуществляется путем наложения анастомозов бок в бок и Н-типа малого диаметра (8–10 мм) с любым магистральным сосудом портальной системы.

При циррозе печени производится также пересадка печени.

Показания к пересадке печени

- Цирроз печени в терминальной стадии;
- цирроз печени вследствие врожденных метаболических нарушений;
- синдром Бадда-Киари.

Наибольшая продолжительность жизни больных, перенесших трансплантацию печени по поводу ЦП, составляет 8 лет.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Противопоказания к пересадке печени

- Активный инфекционный процесс вне печени;
- сопутствующие онкологические заболевания или метастазы опухоли печени;
- тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы и легких;
- носительство HBV- и ВИЧ-инфекции;
- активная репликация вируса гепатита D (угроза инфицирования трансплантата и небольшая эффективность противовирусной терапии при гепатите D);
- сепсис;
- тромбоз воротной и брыжеечной вен;
- алкоголизм;
- наркомания;
- тяжелые психические заболевания.

Диспансерное наблюдение больных циррозом печени

После выписки из стационара все больные циррозом печени должны постоянно находиться на диспансерном наблюдении, которое обычно осуществляет участковый терапевт.

Больной должен посещать врача в среднем 2–3 раза в год, при декомпенсированном циррозе чаще — 4–6 раз в год. Во время осмотра следует оценить общее состояние больного, произвести физикальное исследование, определить массу тела, выполнить психометрическое исследование, общий анализ крови (определение содержания в крови аминотрансфераз, билирубина, общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы). Ультразвуковое исследование печени, сосудов портальной системы, селезенки производится 2 раза в год. Фиброэзофагогастроскопия с исследованием варикозных вен пищевода и желудка производится 1 раз в год (при варикозных венах малого размера < 5 мм), при выявлении варикозных вен большого диаметра в дальнейшем плановые эндоскопические исследования не проводятся. При отсутствии варикозного расширения вен пищевода и желудка ФЭГДС можно производить 1 раз в 2–3 года.

После успешного эндоскопического лигирования узлов ФЭГДС повторяют через 3 месяца, а далее — каждые 6 месяцев.

Все больные циррозом печени должны быть вакцинированы против гепатита А и В.

2 раза в год больному с циррозом печени необходимо проводить определение в крови α-фетопротеина с целью скрининга рака печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

63 Лечение острой печеночной недостаточности

Острая печеночная недостаточность — клинический синдром, развивающийся в результате массивного некроза гепатоцитов, что проявляется внезапным тяжелым нарушением функции печени с поражением головного мозга (энцефалопатией).

В соответствии с рекомендациями IASL (International Association for the Study of Liver, 1999), различают острую, сверхострую и подострую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность появляется в сроки до 4 недель после регистрации желтухи, *сверхострая* — в период от 2 до 10 дней, *подострая* — в период от 4 до 24 недель.

Основные причины острой печеночной недостаточности

- Острый вирусный гепатит A, B, C, D (D+B), E, G (реже вызванный вирусом герпеса, Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом, вирусом геморрагической лихорадки); острый вирусный гепатит является причиной острой печеночной недостаточности у 60–70 % больных;
- интоксикация лекарственными препаратами и различными токсинами:
 - парацетамол (ацетомифен), особенно в сочетании с алкоголем, изониазидом;
 - четыреххлористый углерод;
 - отравление ядовитыми грибами (мухомором, бледной поганкой);
 - галотан;
 - противотуберкулезные средства (изониазид, рифампицин, особенно при их сочетании);
 - антидепрессанты;
 - сульфаниламиды;
 - пропилтиоурацил;
 - антибиотики (амоксиклав, тетрациклин, кларитромицин, офлоксацин);
 - интерферон-α;
 - троглитазон;
 - вальпроевая кислота;
 - диклофенак;
 - сульфасалазин;
 - кетоконазол;
 - лабетолол;
 - некоторые фитопрепараты (содержащие «китайские травы» и другие экзотические растения, дубровник, окопник и др.);
- острая алкогольная интоксикация;
- интоксикация наркотиками (кокаин, экстази);
- ишемия печени (при кардиогенном шоке, септическом шоке);
- остро развившийся синдром Бадда-Киари;
- болезнь Коновалова-Вильсона;
- острая жировая дистрофия печени у беременных;
- синдром Рея;
- массивная инфильтрация печени злокачественной опухолью (лимфома, меланома, рак молочной железы, легкого);
- тяжелая бактериальная инфекция;
- HELP-синдром (назван по первым буквам слов Haemolysis — гемолиз, Elevated Liver enzymes — повышение уровня печеночных аминотрансфераз, Low Platelets — тромбоцитопения) развивается обычно в 3 триместре беременности и может осложниться острой печеночной недостаточностью.

Основные лечебные мероприятия при острой печеночной недостаточности

Больной с острой печеночной недостаточностью должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. В лечении больного принимают участие не только врач-реаниматолог, но и гастроэнтеролог, невропатолог, инфекционист. Наиболее оптимально госпитализировать пациента в специализированный гепатологический центр, где можно осуществить пересадку печени.

Необходимо произвести катетеризацию подключичной вены, что позволяет измерять центральное венозное давление и осуществлять внутривенное капельное введение жидкостей под контролем центрального венозного давления. Необходимо катетеризировать мочевой пузырь и введение жидкостей производить с учетом суточного диуреза.

Больной должен быть подключен к кардиомонитору, что позволяет постоянно контролиро-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

вать частоту пульса, величину артериального давления, ЭКГ, частоту дыханий.

Следует часто производить определение насыщения крови кислородом.

Очень важно осуществлять ежечасный контроль гликемии; два раза в сутки определять показатели коагулограммы и содержание в крови калия, хлоридов, натрия, кальция (в течение первых двух суток); ежедневно определять содержание в крови билирубина, аминотрансфераз, протромбина, мочевины, креатинина.

Больной должен соблюдать строгий постельный режим.

Лечебные мероприятия осуществляются с учетом клинической стадии печеночной энцефалопатии. Основные критерии стадий печеночной энцефалопатии изложены в главе «Лечение цирроза печени» в разделе «Лечение хронической портосистемной (печеночной) энцефалопатии».

Предлагается выделять 3 фазы лечения острой печеночной недостаточности: раннюю (соответствует лечению печеночной энцефалопатии I-II ст.), вторую фазу лечения (соответствует лечению II-III ст. печеночной энцефалопатии), третью фазу лечения (соответствует лечению IV стадии печеночной энцефалопатии — комы). Следует отметить, что основные лечебные мероприятия при острой печеночной недостаточности, в целом, соответствуют тем, которые описаны в главе «Лечение цирроза печени» в разделе «Лечение хронической портосистемной (печеночной) энцефалопатии».

Ранняя фаза лечения

Эта фаза лечения, как правило, соответствует лечению сравнительно нетяжелой, незначительно выраженной печеночной энцефалопатии I или I-II ст.

Рекомендуются следующие основные лечебные мероприятия:

- лечебное питание (ограничение белка в диете до 40,0—70,0 г в сутки, предпочтение следует отдавать растительному белку; полезно отметить, что 10,0 г белка содержатся в 50,0 г телятины или говядины, 45,0 г фасоли, 90,0 г макарон или вермишели, 135,0 г риса или 120,0 г пшеничного хлеба); часто используется энтеральное питание;
- деконтаминация кишечника путем приема внутрь или введения через назогастральный зонд антибиотиков (ампициллин по 2,0 г в сутки, метронидазол по 800 г в сутки, ванкомицин 0,6—2,0 г в сутки, рифаксимин 1200 мг в сутки; любой из указанных антибактериальных препаратов применяется в течение 7—10 дней);
- применение лактулозы в виде сиропа (лактофальк, дюфалак, портолак) по 10—30 мл 3 раза в сутки, титруя дозу до появления мягкого стула 2—3 раза в сутки. После появления диареи в первый день применения лактулозы ее дозу следует уменьшить. Механизм действия лактулозы изложен в главе «Лечение цирроза печени».
- лечение препаратами, стимулирующими обезвреживание аммиака и увеличивающими синтез мочевины — L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц гранулят) внутрь в порошках по 5,0 г по 1—2 порошка 3 раза в сутки или *гепатил* в таблетках по 150 мг по 2—3 таблетки 3 раза в день; можно применять внутривенно капельно *гепасол А* 500 мл 1—2 раза в день;
- препараты, содержащие разветвленные аминокислоты — *тавамин* (комплексный препарат, состоящий из 4 аминокислот: валина, лейцина, изолейцина и таурина) по 0,5—1,0 г 3 раза в день в течение 20 дней (препарат выпускается в капсулах по 0,2 г), *фалькамин* (содержит лейцин, валин, изолейцин) по 1 пакетику 2 раза в день в течение 20-30 дней.

Вторая фаза лечения

Вторая фаза лечения соответствует лечению энцефалопатии II-III ст. и включает следующие основные положения:

- энтеральное питание (способствует сохранению защитного барьера слизистой оболочки тонкой кишки); количество в сутки около 0,6 г/кг;
- ежедневное определение газового состава и электролитного состава крови, креатинина в моче, центрального венозного давления, почасового диуреза;
- как правило, установка назогастрального зонда;
- при одновременном поражении почек начинается подготовка к гемофильтрации;
- обсуждение вопроса о глюкокортикостероидной терапии; большинство специалистов считает глюкокортикостероидную терапию неэффективной, а многие — противопоказанной из-за возможного развития осложнений и даже увеличения некроза гепатоцитов; однако при острой печеночной недостаточности вследствие острого алкогольного гепатита глюкокортикостероиды могут быть эффективны, в этом случае рекомендуется внутривенное капельное введение преднизолона 30—60 мг каждые 4—6 часов до улучшения состояния пациента;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- продолжение выполнения мероприятий, изложенных в ранней фазе лечения, однако L-орнитин-L-аспарагинат (Гепа-Мерц) следует вводить внутривенно по 2–4 ампулы в сутки (10–20 г/сут) или гепатил внутривенно 1000 мг (10 мл) 2 раза в день; в очень тяжелых случаях возможно увеличение суточной дозы гепатила до 5,0–10,0 г;
- проведение посиндромной терапии (лечение отека головного мозга; лечение инфекционных осложнений; лечение гипогликемии; коррекция электролитных нарушений; лечение артериальной гипотензии, нарушений гемодинамики; борьба с гипоксией; лечение стрессовых язв; борьба с коагулопатией).

Лечение отека головного мозга

Отек головного мозга развивается нередко, причем, как правило, в III-IV стадии острой печеночной недостаточности.

Лечение отека головного мозга включает следующие мероприятия:

- приподнять верхнюю часть туловища и голову пациента на 20–30°;
- вводить внутривенно осмотический дуретик *маннитол* 100–200 мл 20 % раствора (0,5–1,0 г/кг) в течение 10–15 минут при условии, что диурез превышает 30 мл/час или более длительно (20–30 минут). После введения маннитола внутричерепное давление нормализуется через 20–30 мин. При сохранении признаков отека головного мозга возможно повторное введение маннитола в дозе 0,5–1,0 г/кг через 4 часа. При низкой функциональной способности почек введение маннитола противопоказано, в этой ситуации целесообразно проводить вено-венозную гемофильтрацию, которая удаляет избыток жидкости и является более целесообразной, чем гемодиализ. Многие считают оправданным сочетание лечения маннитолом с ультрафильтрацией крови;
- допускается введение внутривенно петлевого диуретика *фуросемида* 40–80 мг и *дексаметазона* 8 мг 2 раза в день (эти лекарственные средства хорошо купируют отек головного мозга).

Лечение и профилактика инфекционных осложнений

При развитии инфекционно-воспалительных процессов препаратами выбора у больных с острой печеночной недостаточностью считаются цефалоспорины III поколения (*цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон*) и *ванкомицин*. Цефотаксим или цефтазидим назначают внутривенно в дозе 1,0 г 3 раза в день, цефоперазон 1,0–2,0 г 2 раза в сутки с интервалами 12 часов, цефтриаксон 1,0–2,0 г 1 раз в сутки, ванкомицин вводится внутривенно капельно по 0,5 г через 6 часов (разовую дозу разводят в 200 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и вводят в течение срока не менее 60 минут). Указанные антибиотики практически не являются гепатотоксичными (иногда могут вызвать незначительное повышение уровня сывороточной аланиновой аминотрансферазы), ванкомицин является нефротоксичным препаратом и при нарушении функции почек его не следует назначать.

При кандидамикозной инфекции применяют *дифлюкан* (флюконазол) внутривенно 400 мг в первые сутки, затем 200 мг/сут.

Лечение нарушений гемодинамики, устранение гипоксии

При острой печеночной недостаточности может значительно снижаться артериальное давление в связи с системной вазодилатацией, при этом наблюдается компенсаторное увеличение сердечного выброса, развивается также тканевая гипоксия, возможно развитие молочнокислого ацидоза.

Нормализация артериального давления достигается прежде всего устранением гиповолемии. С этой целью больному вводятся внутривенно капельно (под контролем центрального венозного давления) солевые растворы, реамберин, растворы глюкозы, переливаются препараты альбумина. При неэффективности указанных мероприятий применяется внутривенное капельное введение допамина со скоростью 10 мкг/кг/мин.

Для устранения гипоксии производятся ингаляции увлажненного кислорода.

В случае развития отека легких (проявление респираторного дистресс-синдрома) производится эндотрахеальная интубация и осуществляется искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе, увеличивается концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, если насыщение крови кислородом < 90 %.

Лечение гипогликемии, коррекция электролитных нарушений

Гипогликемия при острой печеночной недостаточности практически всегда, рано или поздно,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

развивается. Определение гликемии следует производить при острой печеночной недостаточности каждый час или каждые 2 часа. Следует также помнить, что признаками выраженной гипогликемии являются судорожный синдром и широкие зрачки. Однако надо отметить, что судороги могут наблюдаться при отеке мозга. При снижении уровня глюкозы в крови < 3,5 ммоль/л необходимо ввести внутривенно струйно 100–120 мл 40 % раствора глюкозы, затем под контролем гликемии вводить внутривенно капельно 5–10 % раствор глюкозы 1000 мл 2 раза в сутки.

Гипокалиемия — частый признак острой печеночной недостаточности, требующий обязательной коррекции. При содержании калия в крови < 3,0 ммоль/л необходимо вводить 75 мл 4 % раствора калия хлорида в час, при уровне калия в крови в пределах 3,0–3,5 ммоль/л — 50 мл 4 % раствора калия хлорида в час.

При развитии гипомагниемии (уровень Mg^{++} в крови < 0,75 ммоль/л) при сохраненной способности глотать больному дают внутрь 4,0–5,0 г сульфата магния, а если больной без сознания, то вводят внутривенно капельно 20–40 мл 25 % раствора магния сульфата.

При тяжелой гипонатриемии (уровень натрия сыворотки крови < 115 ммоль/л) целесообразно вводить внутривенно 10 % раствор натрия хлорида по 20–30 мл.

Лечение коагулопатии

При острой печеночной недостаточности в связи с тяжелым нарушением продукции факторов свертывания печенью могут развиваться кровотечения различной локализации. Геморрагический синдром может быть также отражением фазы коагулопатии потребления и активации фибринолиза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При геморрагическом синдроме необходимо вводить внутривенно струйно свежезамороженную плазму 600–800 мл, при необходимости повторно через 4–6 часов (свежезамороженная плазма содержит все необходимые факторы свертывания крови). С целью купирования геморрагического синдрома внутривенно капельно вводятся ингибиторы фибринолиза:

- *овомин* 120 000 АТЕ в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, в последующем при продолжающемся кровотечении по 60 000 АТЕ 3–4 раза в сутки внутривенно струйно медленно, на второй день внутривенно капельно 60 000 АТЕ;
- *гордокс* внутривенно капельно до 1 млн КИЕ в сутки;
- *контрикал* внутривенно капельно 350 000 АТЕ, затем по 140 000 АТЕ каждые 4 часа до нормализации гемостаза;
- *трасилол* вводят внутривенно медленно со скоростью 5 мл/мин (1 ампула 5 мл содержит 100 000 КИЕ), начальная доза составляет 500 000 КИЕ, затем по 200 000 КИЕ через каждые 4 часа.

При тяжело протекающей коагулопатии можно вводить внутривенно болюсно *НовоСэвен* (рекомбинантный фактор свертывания VII) 4,5 КЕД (90 мг/кг). Препарат НовоСэвен выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах по 1,2 мг (60 КЕД); 2,4 мг (120 КЕД) и 4,8 мг (240 КЕД).

Лечение стрессовых язв желудочно-кишечного тракта

Острая печеночная недостаточность может осложниться развитием стрессовых язв гастродуоденальной зоны. Лечение этих стрессовых язв является одновременно профилактикой гастродуоденальных кровотечений. Если больной может глотать, рекомендуется принимать внутрь *омепразол* 20 мг раз в сутки, возможно применение *сукралфата* 1,0 г 3–4 раза в день (эти препараты подробно описаны в главе «Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки»). Если больной находится в бессознательном состоянии, необходимо вводить ингибиторы протонной помпы внутривенно (*лосек* 40 мг 1 раз в день внутривенно капельно в 100–200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы). При отсутствии формы омепразола для внутривенного введения можно вводить омепразол через назогастральный зонд.

Третья фаза лечения

Третья фаза лечения соответствует лечению печеночной энцефалопатии IV ст., то есть лечению печеночной комы, которое изложено в главе «Лечение печеночной комы».

Проводится подготовка и осуществляется трансплантация печени. Пересадка печени увеличивает выживаемость больных с острой печеночной недостаточностью в 2–4 раза. Обсуждая вопрос о трансплантации печени, следует отметить, что при острой печеночной недостаточности в ряде случаев возможен благоприятный исход — спонтанное выздоровление, при этом

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

отдаленный прогноз хороший. Пятилетняя выживаемость после пересадки печени составляет 50 %, при этом больной должен постоянно принимать иммунодепрессантную терапию.

Показания к пересадке печени

Лондонским Королевским колледжем разработаны следующие критерии показаний к пересадке печени:

А. Для непарацетамоловой острой печеночной недостаточности:
- протромбиновое время > 100 с (в норме протромбиновое время плазмы 12–20 с, что соответствует протромбиновому индексу 90–105 %)
- или наличие любых 3 признаков из следующих:
 - острый вирусный гепатит С, лекарственное поражение печени (эти этиологические факторы могут иметь значение для неблагоприятного исхода, если проводится консервативная терапия и не ставится вопрос о пересадке печени);
 - желтуха длительностью более 7 дней перед появлением энцефалопатии;
 - возраст пациента менее 10 лет или более 40 лет;
 - протромбиновое время более 50 с;
 - билирубин сыворотки крови > 300 мкмоль/л.

Иногда в качестве критерия для пересадки печени используют снижение V фактора свертывания ниже 20–30 %.

Б. Для парацетамоловой острой печеночной недостаточности:
- pH крови < 7,3 (или < 7,25 при введении N-ацетилцистеина)
- или все 3 признака из следующих:
 - протромбиновое время > 100 с;
 - креатинин сыворотки крови > 300 мкмоль/л;
 - энцефалопатия III-IV ст.

Согласно литературным данным, выживаемость больных с острой печеночной недостаточностью составляет около 10–30 %, если не производится пересадка печени. Выживаемость больных с острой печеночной недостаточностью после трансплантации печени достигает 60–80 % (С. Н. Маммаев, 2002).

Особенности лечения острой печеночной недостаточности, вызванной интоксикацией парацетамолом

Острая печеночная недостаточность возникает при приеме парацетамола (ацетомифена) в суточной дозе 8,0–15,0 г и более. Чувствительность к парацетамолу повышена при синдроме Жильбера и у лиц, злоупотребляющих алкоголем. У этих категорий больных острая печеночная недостаточность может развиваться при приеме парацетамола в меньших дозах.

Острая печеночная недостаточность развивается обычно на 2 сутки после приема парацетамола.

Особенностью оказания помощи при острой печеночной недостаточности, возникшей после приема парацетамола, является возможность применения специфического антидота — N-ацетилцистеина (флюимуцила).

Лечение ацетилцистеином необходимо начинать в первые 8 ч после отравления парацетамолом. Обычно используется следующая методика: сначала вводят ацетилцистеин в дозе 150 мг/кг в 200 мл 5 % раствора глюкозы в течение 15–20 мин, затем еще в дозе 50 мг/кг в 5 % растворе глюкозы 500 мл в течение 4 ч, после чего вводится ацетилцистеин в дозе 100 мг/кг в 1000 мл 5 % раствора глюкозы в течение 16 ч.

В целом за 20 ч лечения необходимо ввести внутривенно ацетилцистеина приблизительно 300 мг/кг.

Особенности лечения острой печеночной недостаточности при отравлении бледной поганкой

Наряду с проведением вышеизложенных мероприятий целесообразно также:
- вводить внутривенно бензилпенициллин (эффективность его при острой печеночной недостаточности установлена эмпирически);
- применять внутрь, а если больной в бессознательном состоянии, то через зонд растворимый дериват силимарина — *силимарин седико* быстрорастворимый в гранулах по 1 пакетику 4,5 г (это соответствует 140 мг силимарина) 3 раза в день.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

64 Лечение печеночной комы

Печеночная кома — резко выраженное расстройство функций центральной нервной системы (полная утрата сознания), кровообращения, обмена веществ, возникающее в связи с тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью и (или) массивным портосистемным сбросом крови.

Для организации правильного лечения необходимо четко представлять основные причины и механизмы развития печеночной комы.

Этиология печеночной комы:

1. Тяжелые формы острого вирусного гепатита (A, B, C, D, E, F, G).
2. Тяжелое течение желтушного лептоспироза (болезнь Васильева—Вейля).
3. Цирроз печени.
4. Отравление ядовитыми грибами, солями тяжелых металлов, промышленными ядами (токсические гепатиты).
5. Токсико-аллергические лекарственные поражения печени.
6. Механическая желтуха любой этиологии (сдавление общего желчного протока камнем, опухолью).
7. Острое расстройство печеночного кровообращения (тромбоз печеночной вены, печеночной артерии).
8. Портокавальные анастомозы (как естественно сформировавшиеся при циррозе печени, тромбозе печеночных вен, тромбозе воротной вены, так и искусственно созданные).
9. Тяжело протекающий сепсис.
10. Обширное торможение тканей и обширные ожоги.
11. Острая жировая печень беременных.
12. Первичный или метастатический рак печени.
13. Переливание несовместимой крови.

Патогенетически можно выделить следующие *варианты* печеночной комы.

I. Эндогенная печеночная кома

В основе развития эндогенной печеночной комы (печеночно-клеточной, истинной печеночной комы) лежат острые и подострые массивные некрозы печени.

Патогенез эндогенной печеночной комы обусловлен следующими механизмами:

а) Накопление в крови большого количества аммиака. При истинной эндогенной коме в связи с печеночно-клеточной недостаточностью метаболизм аммиака нарушен, и количество его в крови резко возрастает. Механизм патогенного действия аммиака следующий:
- уменьшается образование и использование клетками головного мозга АТФ;
- уменьшается содержание γ-аминомасляной кислоты (главного медиатора головного мозга);
- прямое токсическое действие на клетки головного мозга.

б) Накопление в крови других церебротоксических веществ: ароматических (триптофан, фенилаланин, тирозин) и серосодержащих (тауриновая кислота, метионин, цистеин) аминокислот; продуктов окисления метионина — метионинсульфона и метионинсульфоксида; продуктов метаболизма триптофана (индола, индолина); короткоцепочечных жирных кислот (масляной, валериановой, капроновой), производных пировиноградной кислоты.

в) Появление в крови ложных нейромедиаторов, в качестве которых могут выступать производные триптамина, тирозина, фенилаланина (октопамин, β-фенилэтиламин), а также низкомолекулярные жирные кислоты. Ложные нейромедиаторы конкурируют с нормальными медиаторами головного мозга — норадреналином, адреналином и нарушают взаимодействие нейронов в головном мозге.

г) Гипогликемия, обусловленная циркуляцией в крови большого количества инсулина (деградация его в печени нарушена), а также угнетением образования глюкозы в печени.

д) Нарушение кислотно-щелочного равновесия. При эндогенной печеночной коме развивается метаболический ацидоз, обусловленный накоплением в крови пировиноградной и молочной кислот. В условиях ацидоза усиливается проникновение токсических веществ в клетки головного мозга. Метаболический ацидоз ведет к гипервентиляции, и в даль-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

нейшем может развиться респираторный алкалоз.

е) Электролитные нарушения, которые наиболее часто проявляются гипокалиемией. Дефицит внеклеточного калия приводит к выходу калия из клетки и развитию внеклеточного алкалоза, внутрь клетки поступают натрий и ионы водорода — развивается внутриклеточный ацидоз. В условиях метаболического внеклеточного алкалоза аммиак легко проникает в клетки головного мозга и оказывает токсическое действие. Накопление аммиака приводит к гипервентиляции вследствие его возбуждающего влияния на дыхательный центр. Таким образом, гипокалиемия — важнейший патогенетический фактор печеночной комы, она способствует интоксикации головного мозга аммиаком.

ж) Гипоксемия и гипоксия органов и тканей вследствие резкого нарушения всех видов обмена веществ и нарушения образования энергии, а также гемодинамических нарушений (гиповолемия, артериальная гипотензия, снижение периферического сопротивления).

з) Развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Его пусковыми механизмами являются: выделение тромбопластина из поврежденной печени; кишечная эндотоксемия; дефицит антитромбина III; гиперергическое повреждение сосудов и нарушение микроциркуляции. Патогенетическое значение ДВС-синдрома см. в гл. «Лечение ДВС-синдрома».

и) Нарушение функции почек (нередко весьма выраженное — вплоть до олигоанурии, азотемии, гиперкалиемии), олигурии и анурии интоксикацией, снижением корковой перфузии в почках, ДВС-синдромом.

II. Экзогенная печеночная кома

Экзогенная (шунтовая, портокавальная) печеночная кома развивается у больных циррозом печени с наличием портальной гипертензии и портокавальных анастомозов. Основное значение в развитии этой комы придается прямому поступлению токсических веществ (прежде всего, аммиака) непосредственно в кровь по анастомозам, минуя печень. Таким образом, токсические вещества не подвергаются в печени метаболизму и обезвреживанию. Этот вид комы развивается медленно, хроническая печеночная энцефалопатия может длиться годами.

III. Смешанная печеночная кома

В развитии смешанной печеночной комы имеют значение патогенетические факторы как эндогенной, так и экзогенной печеночной комы, поскольку у больного циррозом печени с выраженным коллатеральным кровообращением могут быть некрозы печени.

IV. Ложная печеночная кома

В основе ложной (электролитной, гипокалиемической) печеночной комы лежит дефицит калия у больного циррозом печени, развивающийся вследствие интенсивной терапии мочегонными средствами; парацентеза с удалением больших количеств асцитической жидкости; обильной рвоты; выраженной диареи. Появление гипокалиемии приводит к развитию метаболического алкалоза, который способствует проникновению аммиака в клетки головного мозга.

Лечебная программа при печеночной коме

I. Базисная (классическая) терапия.
 1. Лечебный режим и исключение факторов, которые могут усугубить печеночную кому.
 2. Борьба с интоксикацией и предупреждение дальнейшего накопления токсических веществ в организме.
 3. Обеспечение достаточной энергетической ценности рациона и количества жидкости, витаминов, коферментов.
 4. Коррекция гипогликемии.
 5. Коррекция гипоксемии и гипоксии.
 6. Коррекция нарушений электролитного баланса.
 7. Коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия.
 8. Лечение ДВС-синдрома.
 9. Нормализация гемодинамики.
 10. Лечение глюкокортикоидами.
 11. Лечение ингибиторами протеолитических ферментов.

II. Специальные (активные) методы лечения.
 1. Обменное переливание крови.
 2. Гемосорбция.
 3. Плазмаферез.
 4. Лимфосорбция.
 5. Гемодиализ и перитонеальный диализ.
 6. Дренирование грудного лимфатического протока.
 7. Трансплантация печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Базисная терапия

Лечебный режим и исключение факторов, усугубляющих печеночную кому

Больные в печеночной прекоме и коме должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации. Они нуждаются в постоянном уходе и наблюдении. Следует своевременно принять решение о переводе больного на искусственную вентиляцию легких. Необходимо ежедневно производить общий анализ крови, мочи, исследовать содержание в крови билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, глюкозы, показатели коагулограммы, кислотно-щелочного равновесия, анализировать общее состояние больного, размеры и консистенцию печени, состояние центральной нервной системы. Необходимо катетеризировать подключичную вену и проводить мониторирование пульса, АД, частоты дыхания, насыщения крови кислородом.

Во избежание дальнейшего усиления интоксикации аммиаком необходимо на всех стадиях комы исключить из рациона больного белок. Исключаются также лекарственные средства, ухудшающие функцию печени: снотворные, транквилизаторы, диакарб (фонурит), гипотиазид, аналгетики, гепатотоксические антибиотики (оксациллин, тетрациклин, рифампицин и др.). Запрещается применение анаболических стероидов.

В случае развития психомоторного возбуждения для его купирования можно применить *дроперидол* — 1—2 мл 0,25 % раствора внутримышечно или внутривенно (под контролем АД, частоты дыхания, так как возможно падение АД и угнетение дыхания), *натрия оксибутират*— 10 мл 20 % раствора в 20 мл 40 % раствора глюкозы внутривенно очень медленно. Некоторые авторы допускают внутримышечное введение 2 мл 0,5 % раствора *седуксена* (диазепама) (А. И. Грицюк, 1985).

Борьба с интоксикацией и предупреждение дальнейшего накопления токсических веществ в организме

Для борьбы с интоксикацией и предупреждения дальнейшего накопления токсических веществ в организме выполняются следующие мероприятия (см. также гл. «Лечение цирроза печени»):

- ежедневное сифонное промывание кишечника кипяченой водой, изотоническим раствором натрия хлорида с добавлением карболена, соды;
- промывание желудка (аммиак и другие токсические вещества выделяются слизистой оболочкой желудка);
- отсасывание содержимого желудка через интраназальный зонд несколько раз в день;
- для получения диареи, что способствует удалению аммиака и других токсических веществ, можно ввести в желудок через зонд слабительные средства: 30 мл 25 % раствора *магния сульфата* со 100 мл 5 % раствора *глюкозы* или 50 г *сорбита*, растворенного в 150 мл воды;
- в целях подавления микрофлоры кишечника и уменьшения образования аммиака через зонд в кишечник вводятся плохо всасывающиеся антибиотики: ***неомицин*** в дозе 1 г каждые 4 ч или ***канамицин*** в той же дозе в течение недели. Можно также делать клизмы с 1 % раствором неомицина (1—2 г в 100—200 мл изотонического раствора натрия хлорида) 2—4 раза в сутки. Около 1—3 % введенного неомицина всасывается, поэтому в редких случаях возможно развитие ототоксического и нефротоксического действия, особенно при наличии почечной недостаточности. В настоящее время неомицин практически не используется. Чаще используются другие антибактериальные препараты: ***метронидазол*** 800 мг в сутки, ***ванкомицин*** 0,6—2,0 г в сутки, ***рифаксимин*** 1200 мг в сутки обычно в течение 5—7 (реже 10) дней. Названные препараты обычно вводят через дуоденальный зонд;
- лечение *лактулозой*: она создает в кишечнике кислую среду и угнетает деятельность аммиакобразующих бактерий, вызывает осмотическую диарею, уменьшает всасывание и способствует выведению аммиака. Вводится лактулоза через зонд в виде сиропа в дозе 60 мл 3—4 раза в сутки. Можно делать клизмы с лактулозой. К 700 мл воды добавляют 300 мл лактулозы, назначают клизму 3—4 раза в сутки. Клизму ставят в положении больного на левом боку или в положении Тренделенбурга; после введения жидкости больного поворачивают на правый бок, головной конец кровати приподнимают для того, чтобы проксимальный отдел толстой кишки лучше наполнялся;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- внутривенно капельно вводится *орницетил* в 5 % растворе глюкозы в дозе 15—25 г в сутки с целью связывания аммиака. Орницетил является α-кетоглюконатом орнитина, связывающим аммиак. Выпускается во флаконах, содержащих 5 г нейтрального α-кетоглюконата орнитина в виде лиофилизата для внутривенных введений. В настоящее время обычно используется L-орнитин-L-аспартат в виде препарата *Гепа-Мерц*. При печеночной коме применяется концентрат для инфузий 5 г в ампулах по 10 мл. Гепа-Мерц вводится внутривенно капельно по 2—4 ампулы в сутки (10—20 г/сут), в особо тяжелых случаях до 8 ампул (40 г в сутки). В качестве препарата, содержащего L-орнитина-L-аспартат, применяется также *гепатил*, который выпускается в растворе по 5 мл в ампулах (в 1 ампуле содержится 500 мг препарата). Вводится гепатил внутривенно капельно по 500—1000 мг, однако более целесообразно, учитывая тяжесть состояния, вводить до 5 000—10 000 г в сутки;
- Целесообразно применять *гепасол А* внутривенно капельно 500 мл со скоростью 40 капель в 1 минуту. Введение гепасола повторяется каждые 12 ч до улучшения состояния больного. Препарат содержит следующие вещества:
 - аргинин 28,9 г/л, принимает участие в синтезе мочевины из аммиака, способствует уменьшению содержания аммиака в крови;
 - яблочная кислота 14,7 г/л — участвует в образовании АТФ в цикле Кребса, является предшественником аспартата, который активно связывает аммиак;
 - аспарагинат 10 ммоль/л — исходный продукт для синтеза незаменимых аминокислот, обладает анаболическим эффектом;
 - сорбитол 50 г/л — углевод, источник энергии для синтеза мочевины;
 - рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, D-пантенол;
 - электролиты Na^+, K^+, Cl^-.

Под влиянием лечения гепасолом увеличивается связывание, обезвреживание аммиака, улучшается функциональное состояние гепатоцитов;

- для связывания аммиака ранее рекомендовалось внутривенное капельное введение 1 % раствора *глутаминовой кислоты* по 600 мл в сутки, а также лечение *L-глутамином* (по 2—3 г каждые 4 ч внутрь или через зонд). Однако эти препараты оказались малоэффективными;
- для связывания токсинов в кишечнике можно применять лечение *энтеродезом* по 5 г 3 раза в день внутрь или через зонд;
- с дезинтоксикационной целью проводится инфузионная терапия: применяются 5 % раствор *глюкозы*, изотонический раствор *натрия хлорида, гемодез, неокомпенсан, реамберин, кристаллоидные растворы (лактосоль, трисоль* и др.*)*. Общее количество вводимой в течение суток жидкости составляет 2,5—3 л, введение осуществляется под контролем центрального венозного давления, артериального давления, суточного диуреза. При суточном диурезе менее 1 л количество вводимой жидкости соответствует величине диуреза плюс 500 мл (объем жидкости, теряемой с выдыхаемым воздухом, калом, потом);
- с дезинтоксикационной целью Е. П. Шувалова и А. Г. Рахманова (1986) предлагают применять при печеночной недостаточности внутривенно капельно *альбумин*. Препарат способствует увеличению объема циркулирующей крови, стабилизирует гемодинамику, обладает дезинтоксикационным эффектом. Терапевтический эффект альбумина усиливается при сочетании его с *сорбитолом* и *маннитолом*. Сорбитол оказывает дезинтоксикационное, холекинетическое, диуретическое действие, маннитол — выраженное диуретическое. Применяется альбумин в виде 5—10 % раствора по 200—400 мл в сутки внутривенно капельно, сорбитол — по 800 мл 15 % раствора и маннитол — по 800 мл 30 % раствора в сутки;
- использование *аминокислотных смесей*, не содержащих метионина, триптофана, фенилаланина, тирозина, нарушение обмена которых отмечается при печеночной недостаточности и ведет к накоплению «ложных нейромедиаторов». За рубежом применяется *гепаферил А*, который содержит L-аргинин, L-яблочную кислоту, сорбит, аспарагин, ионы натрия, калия, рибофлавин, амид никотиновой кислоты, пиридоксин. Действие гепаферила А основывается на влиянии L-аргинина и L-яблочной кислоты. Препарат гепаферил А аналогичен гепасолу А. Рекомендуется также применять *фалькамин*, содержащий разветвленные аминокислоты (лейцин, изолейцин, валин), по 1 пакетику 3 раза в день через зонд.

Лечение этими препаратами уменьшает токсическое влияние аммиака.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Обеспечение достаточной энергетической ценности рациона и количества жидкости, витаминов и коферментов

Суточная энергетическая ценность рациона больного в коме составляет 1500 ккал, при лихорадке величина ее должна быть увеличена. Пищу вводят через зонд. Широко используют фруктовые соки — апельсиновый, персиковый, сливовый, а также смеси следующего состава: 100–150 мл фруктового сока, 20 мл 10 % раствора натрия хлорида, 50 мл 20 % раствора глюкозы. Из рациона полностью исключается белок.

Кроме того, проводится парентеральное питание. Вводится внутривенно капельно 1–2 л 10 % раствора *глюкозы* в сутки. Совместное введение с глюкозой инсулина не является обязательным, так как в крови больных имеется гиперинсулинемия. В раствор глюкозы добавляется 100–150 мг кокарбоксилазы, которая способствует усвоению глюкозы.

За рубежом для парентерального питания широко используется *фруктоза*, которая хорошо усваивается печенью без инсулина.

Для парентерального питания используется также *интралипид* — жировая эмульсия для внутривенного введения, полученная из соевого масла. Внутривенно капельно вводится 100–200–300 мл препарата. Начинают введение со скоростью 10–15 капель в минуту, затем постепенно можно увеличить скорость до 30–40 капель в минуту.

Е. П. Шувалова и А. Г. Рахманова (1986) рекомендуют для парентерального питания *инфузолипол* (препарат Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови). В его состав входят соевое масло, фосфатиды сои, сорбит, вода для инъекций. Благодаря наличию фосфолипидов — соединений, являющихся предшественниками тромбопластина, препарат обладает гемостатическими свойствами. Присутствие сорбита способствует осмодиуретическому эффекту.

Инфузолипол в виде 5 % раствора вводится через зонд в желудок по 125–250 мл в сутки капельно со скоростью 20 капель в минуту.

Обязательным при печеночной коме является назначение витаминов и коферментов, что значительно улучшает метаболизм гепатоцитов и центральной нервной системы. Суточные дозы витаминов следующие: витамина B_1–20–50 мг, витамина B_6–0,05–0,1 г, витамина С — 0,3–0,5 г. Целесообразно введение через зонд сбалансированных поливитаминных препаратов.

Tholen (1962) предложил применять при печеночной коме комплекс коэнзимов для предупреждения накопления побочных продуктов обмена пировиноградной кислоты — ацетоина и 2,3-бутиленгликоля. Комплекс включает коэнзим А (240 мг), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (208 мг), кокарбоксилазу (150 мг). Смесь вводится внутривенно на изотоническом 5 % растворе глюкозы 2 раза в день. Необходимо применять также липоевую (тиоктовую) кислоту в виде *тиоктацида, берлитиона* 300–600 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида.

Из коферментов, выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, можно рекомендовать:

- *рибофлавин-мононуклеотид* — кофермент витамина B_2–1 мл 1 % раствора 1–2 раза в день внутримышечно;
- *флавинат* (флавинадениннуклеотид) — кофермент, образующийся из рибофлавина, вводится внутримышечно 3 мл (0,002 г) 1–3 раза в день;
- *пиридоксальфосфат* — кофермент витамина B_6, вводится по 0,01–0,02 г 2 раза в день внутримышечно или внутривенно.

Целесообразно для лечения печеночной комы применять *цитохром* С. Это ферментный препарат, получаемый путем экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота и свиней. Выпускается в виде лиофилизированного порошка, содержащего 20–30 % цитохрома С и до 100 % натрия хлорида. Цитохром С вводится внутривенно капельно по 20–40 мл 0,25 % раствора (50–100 мг) в 200 мл 5 % раствора глюкозы. Цитохром С является ферментом тканевого дыхания и антигипоксическим средством. Применение препарата улучшает процессы тканевого дыхания, биологического окисления в печени.

Коррекция гипогликемии

Гипогликемия нередко развивается при печеночной коме и, разумеется, отрицательно влияет на состояние центральной нервной системы. Для коррекции гипогликемии производится внутривенное капельное вливание 1–1,5 л 10 % раствора глюкозы в сутки (в зависимости от выраженности гипогликемии), при тяжелой степени гипогликемии целесообразно внутривенное струйное введение 40 мл 40 % глюкозы.

Коррекция гипоксемии и гипоксии

Для борьбы с гипоксемией и гипоксией применяется длительное вдыхание увлажненного кис-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

лорода через носовой катетер. В последние годы для улучшения обогащения тканей кислородом при печеночной коме применяется гипербарическая оксигенация в барокамере под давлением 2—3 атм в течение 1—3 ч.

Коррекция нарушений электролитного баланса

В ходе лечения печеночной комы проводится тщательный контроль за уровнем в крови калия, натрия, хлоридов, кальция.

Наиболее часто наблюдается гипокалиемия, особенно в случае применения мочегонных средств.

Для коррекции гипокалиемии рекомендуется вводить 3 г калия хлорида (75 мл 4 % раствора) на каждый литр вводимой внутривенно глюкозы.

При гипонатриемии вводится внутривенно струйно 20—30 мл 10 % раствора натрия хлорида, а также внутривенно капельно 0,5—1 л изотонического раствора натрия хлорида.

При гипокальциемии вводится внутривенно 10—20 мл 10 % раствора кальция глюконата или хлорида.

Коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия

При эндогенной печеночной коме обычно развивается метаболический ацидоз. Для его купирования применяется внутривенное капельное введение 4,2 % раствора натрия бикарбоната. Количество вводимого внутривенно 4,2 % раствора натрия бикарбоната зависит от дефицита буферных оснований (ДБО), который определяется по формуле:

ДБО (ммоль/л) = 0,3 × BE × масса тела (кг), где

BE — сдвиг буферных оснований, ммоль/л.

Далее вычисляется объем необходимого раствора соды, исходя из того, что 1 мл 4,2 % раствора содержит 0,5 ммоль натрия бикарбоната.

В среднем в сутки приходится вводить от 150 до 200—400 мл 4,2 % раствора натрия бикарбоната. Если невозможно определить показатели КЩР, можно ориентироваться на дыхание Куссмауля. При его отсутствии введение соды не показано.

При экзогенной (портокавальной) печеночной коме часто развивается гипокалиемический алкалоз, который купируется внутривенным капельным введением калия хлорида на 5—10 % растворе глюкозы (см. выше).

Лечение ДВС-синдрома

При развитии гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома рекомендуется внутривенное введение гепарина по 10000 ЕД 2—3 раза в день под строгим контролем времени свертывания, внутривенное струйное введение 300—400 мл свежезамороженной плазмы, для восстановления микроциркуляции вводится внутривенно капельно 400—600 мл реополиглюкина.

При развитии гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома рекомендуется внутривенное капельное введение ингибиторов фибринолиза (300 мл 5 % раствора аминокапроновой кислоты внутривенно капельно в течение суток при продолжающемся геморрагическом синдроме), ингибиторов ферментов протеолиза и фибринолиза (трасилола — 80000—100000 ЕД, контрикала — 100000 ЕД внутривенно капельно), свежезамороженной плазмы (300—400 мл), 200—400 мл антигемофильной плазмы.

Нормализация гемодинамики

В случае стойкой артериальной гипотензии рекомендуется внутривенное капельное введение полиглюкина, реополиглюкина, в тяжелых случаях вводится внутривенно капельно допамин (80 мг в 200 мл реополиглюкина или изотонического раствора натрия хлорида, скорость введения для получения прессорного эффекта постепенно повышается от 35 до 60 капель в минуту).

Лечение глюкокортикоидами

Целесообразность применения глюкокортикоидов при лечении печеночной комы продолжает обсуждаться до сих пор. Известно, что глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие на гепатоциты, обладают мощным противовоспалительным и дезинтоксикационным эффектом, снижают проницаемость клеточных мембран и капилляров, подавляют иммунные и аутоиммунные процессы. Ранее установлено благоприятное влияние глюкокортикоидов на течение комы, вызванной острым вирусным и токсическим гепатитом (С. Н. Соринсон, Е. М. Воронина, 1973; М. Е. Семендяева, О. Н. Мухина, 1962; А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984). Однако многие гепатологи получили отрицательные результаты при лечении печеночной комы глюкокортикоидами (Sherlock, 1965; Jones, 1967 и др.).

Назначение глюкокортикостероидов нецелесообразно при печеночной энцефалопатии и коме

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

у больных циррозом печени. На этой стадии болезни очевидны невозможность их патогенетического воздействия, огромный риск осложнений и побочных эффектов, выражающихся в стимуляции катаболизма белков с нарастанием азотемии, развитии желудочно-кишечных язв с кровотечениями и септических осложнений. С. Д. Подымова (2006) рекомендует глюкокортикостероиды лишь для профилактики и лечения отека мозга (преднизолон 60 мг внутривенно 4 раза в сутки или дексаметазон 7,5–10 мг внутривенно с той же частотой.

При печеночной коме на почве острого гепатита некоторые (но не все!) специалисты назначают преднизолон внутривенно в дозе от 180 до 600 мг в сутки в зависимости от тяжести состояния и продолжительности комы (Е. П. Шувалова, А. Г. Рахманова, 1986). Обычно внутривенно вводят 150 мг препарата, затем по 90 мг через каждые 4 ч.

Следует помнить о том, что большие дозы преднизолона способствуют развитию гипокалиемии.

Лечение ингибиторами протеолитических ферментов

Ингибиторы протеаз уменьшают повреждение мембран гепатоцитов протеолитическими ферментами, проявляют противовоспалительный эффект, обладают способностью ингибировать фибринолиз.

Вводится внутривенно капельно 40000–60000 ЕД контрикала в 300–500 мл изотонического раствора натрия хлорида, при необходимости в течение дня его можно ввести повторно.

Специальные (активные) методы лечения

Обменное переливание крови

Механизм благоприятного действия обменного переливания крови объясняется удалением из организма больного вместе с кровью токсических субстанций, оказывающих вредное влияние на головной мозг. Удаленная кровь больного заменяется таким же или несколько большим количеством донорской крови. Для обменных переливаний используется свежецитратная и гепаринизированная кровь. Свежецитратная кровь отличается от длительно консервированной сохранением основных биологических свойств. При хранении крови более 24 ч в ней разрушаются витамины, гормоны, снижаются число тромбоцитов и уровень факторов свертывания, повышаются фибринолитическая активность крови и содержание в ней аммиака.

При острой печеночной недостаточности наиболее целесообразно заменить 0,5–1,5 л крови больного донорской кровью, обменные переливания повторяются от 2 до 5 раз, производятся они ежедневно или через день.

Однако следует подчеркнуть, что обменные переливания крови более эффективны при острой печеночной недостаточности, особенно в прекоматозном состоянии. При печеночной недостаточности на почве хронических заболеваний печени обменное переливание крови менее эффективно, а в терминальной стадии гепатоцеребральной недостаточности противопоказано. В настоящее время обменное переливание крови применяется очень редко.

Гемосорбция

Гемосорбция — это перфузия крови через сорбенты (активированный уголь или ионообменные смолы), которые способны поглощать токсические вещества, циркулирующие в крови при печеночной коме. Гемосорбция более эффективна у больных с острой печеночной недостаточностью на почве отравления гепатотропными ядами, гнойно-септических осложнений, а также у больных с аммиачной интоксикацией.

Н. А. Лопаткин, Ю. М. Лопухин (1989) применили гемосорбцию у 20 больных с портальным циррозом печени в терминальной фазе с необратимыми изменениями печеночной паренхимы. Гемосорбция в этих случаях рассматривалась как «операция отчаяния». Все больные вышли из коматозного состояния. Это позволяет считать, что гемосорбция может быть применена в комплексной терапии печеночной комы, развившейся у больных циррозом печени.

Гемосорбция противопоказана больным с выраженным геморрагическим синдромом, так как во время гемосорбции происходит непосредственный контакт форменных элементов крови с сорбентом и их травмирование, возможно развитие тромбоцитопении и коагулопатии.

Молекулярная альбуминопосредованная гемофильтрация

Молекулярная альбуминопосредованная гемофильтрация (с помощью молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы) — метод

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

экстракорпоральной терапии, позволяющий удалить из крови больного токсины через специальную мембрану в диализат, в котором в качестве молекулярного адсорбента присутствует альбумин.

Молекулярная альбуминопосредованная гемофильтрация применяется при острой (в первую очередь фульминантной) печеночной недостаточности различного генеза, в терминальной стадии хронической печеночной недостаточности.

Противопоказаниями к этому методу лечения являются:

- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 55 мм рт. ст. на фоне применения вазопрессоров;
- активное кровотечение;
- тяжелая коагулопатия, тромбоцитопения, ДВС-синдром.

Пациентам с острой печеночной недостаточностью и стабильной гемодинамикой назначают прерывистую методику лечения: в первые 3 дня проводят 1 сеанс молекулярной альбуминопосредованной гемофильтрации продолжительностью 6-8 часов, с 4-го дня переходят на интермиттирующую схему, при этом количество сеансов зависит от уровня билирубина сыворотки крови и динамики состояния больного.

Пациентам с нестабильной гемодинамикой показана непрерывная альбуминопосредованная гемофильтрация до восстановления функции печени или до ее трансплантации.

Процедура должна быть прекращена при уровне систолического артериального давления < 40 мм рт. ст., при развитии ДВС-синдрома, кровотечении, свертывании крови в экстракорпоральном контуре.

Лимфосорбция

Лимфосорбция — пропускание лимфы через сорбенты, при этом исключается непосредственный контакт форменных элементов крови с сорбентом. Лимфосорбция проводится после дренирования грудного лимфатического протока в течение 5–8 дней. Скорость перфузии лимфы через сорбент составляет 50 капель в минуту. Сеансы лимфосорбции проводятся по 2 ч. После сорбции лимфа возвращается в венозный сектор сосудистого русла. Проведение лимфосорбции предпочтительнее по сравнению с плазмосорбцией и гемосорбцией, так как повышение токсических метаболитов — аммиака, мочевины, билирубина, желчных кислот в лимфе наступает раньше, чем в крови. Показаниями к лимфосорбции являются недостаточная эффективность гемосорбции, плазмафереза, нарастание эндотоксикоза.

Плазмаферез

Плазмаферез — удаление плазмы больного и замена ее донорской плазмой. В ряде случаев эффективен при печеночной коме, но больший эффект наблюдается у больных с острой печеночной недостаточностью.

Использование ассистирующей печени

Этот метод представляет собой экстракорпоральную перфузию крови через печень животных (свиней, обезьян), цельную или ее пласты. Обнадеживающие результаты получены при использовании с этой целью печени обезьяны (А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий, 1984, Chari и соавт., 1994). Возможно, это связано с тем, что перфузия может проводиться дольше — до 30 ч, а не 2–6 ч, если используется печень свиньи (печень обезьяны дольше сохраняет дезинтоксицирующую способность). Применение этого метода позволяет снизить летальность при печеночной коме до 50 %. Эффективность метода выше при острой печеночной недостаточности, чем при печеночной коме на почве цирроза печени. В настоящее время изучается возможность трансплантации гепатоцитов, которые вводятся в печень через яремную вену.

Гемодиализ и перитонеальный диализ

По данным Keynes (1968), применение гемодиализа («искусственной почки») при печеночной коме показано в сочетании с другими методами лечения в случае аммиачной интоксикации, при электролитных расстройствах и сопутствующей почечной недостаточности. Принцип гемодиализа заключается в том, что полупроницаемая мембрана, с одной стороны которой циркулирует кровь больного, а с другой — диализирующая жидкость, способна пропускать низкомолекулярные вещества, если концентрация их в крови и диализирующем растворе различна.

Многие гепатологи считают, что более предпочтительным экстракорпоральным методом детоксикации в лечении печеночной недостаточности является *гемофильтрация,* которая заключается в удалении токсичных продуктов из организма пациента посредством конвексного транспорта и ультрафильтрации через высокопроницаемую мембрану (С. П. Чикотеев и соавт., 2003). В отличие от гемодиализа, при ге-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

мофильтрации удаляются также средние молекулы, цитокины без значительных нарушений водно-электролитного баланса. По данным Denis и соавт. (1979), использование гемофильтрации в течение 92 ч позволило добиться у больных с печеночной недостаточностью 50 %-выживаемости. Другие исследователи не получали таких хороших результатов. De Groot и соавт. (1983) и Yasiba и соавт. (1996) считают значительно более эффективным методом гемодиафильтрацию, при этом выживаемость больных, находившихся в III-IV стадии печеночной недостаточности, составила 55 %.

Перитонеальный диализ по степени дезинтоксикации организма почти не уступает гемодиализу. Брюшина является естественной живой полупроницаемой мембраной и при наличии в брюшной полости диализирующей жидкости определенного состава и осмотического давления более 410 мосм/л способна пропускать из сосудистого русла токсические вещества, электролиты, промежуточные продукты метаболизма. Метод более эффективен при печеночной коме на почве острых отравлений. При печеночной коме на почве цирроза печени результаты лечения значительно хуже.

Дренирование грудного лимфатического протока

При острых отравлениях, гепатитах, циррозах печени происходит повышение проницаемости клеточных мембран синусоидов и расширение периваскулярных пространств Диссе с возрастанием лимфооттока в 6–8 раз. При циррозе печени, осложненном асцитом, варикозным расширением вен пищевода, диаметр грудного лимфатического протока увеличивается в 3–12 раз (в норме диметр равен 1–6 мм). Одновременно с увеличением лимфооттока в лимфе начинают циркулировать различные токсические продукты (аммиак, мочевина и др.), которые вместе с ней попадают в общий кровоток.

Дренирование грудного лимфатического протока оптимизирует печеночный кровоток, снижает лимфатическое и портальное давление, как правило, приводит к уменьшению асцита, остановке кровотечения из вен пищевода, снижению аммиачной интоксикации. В 50 % случаев больные выходили из комы (М. И. Гальперин, 1978), однако наблюдаемый эффект был кратковременным.

Трансплантация печени

Трансплантация печени показана, в первую очередь, пациентам с острой печеночной недостаточностью, не купируемой вышеизложенными методами лечения. Как указывает С. Д. Подымова (2006), выживаемость в этой группе больных в течение года после трансплантации печени составляет около 70 %. Трансплантация печени может быть рекомендована также в терминальной стадии цирроза печени.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

65 Лечение хронического панкреатита

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся прогрессирующим течением, нарастающими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными и деструктивными изменениями ее паренхимы, развитием в ней фиброза, изменениями в протоковой системе (образование псевдокист, кальцификатов, конкрементов), различной степени нарушениями экзо- и эндокринной функций.

Код по МКБ-10:

- К86.0 Хронический алкогольный панкреатит.
- К86.1 Другие хронические панкреатиты

Лечебная программа

1. Этиологическое лечение.
2. Лечение в периоде выраженного обострения ХП:
 - купирование боли;
 - подавление секреции поджелудочной железы;
 - подавление активности ферментов поджелудочной железы;
 - инвазивные методы купирования боли:
 - антибактериальная противовоспалительная терапия;
 - борьба с интоксикацией, обезвоживанием, электролитными расстройствами, сосудистой недостаточностью.
3. Лечебное питание.
4. Коррекция внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы.
5. Стимуляция репаративных процессов в поджелудочной железе.
6. Коррекция иммунологического дисбаланса.
7. Нормализация желудочной секреции, функции печени, желчевыводящих путей, кишечника.
8. Лечение минеральными водами.
9. Физиотерапия.
10. Санаторно-курортное лечение.
11. Хирургическое лечение.

Этиологическое лечение

Этиология ХП очень многообразна. Основными причинами хронического панкреатита большинство исследователей называют следующие.

Злоупотребление алкоголем (алкогольный хронический панкреатит)

Приблизительно 60 % (по некоторым данным 65–70 %) среди всех хронических панкреатитов составляют алкогольные панкреатиты. Этанол оказывает неблагоприятное воздействие на поджелудочную железу в силу следующих механизмов:

- развитие спазма сфинктера Одди, что приводит к повышению давления в ductus choledochus и панкреатическом протоке, нарушению оттока желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, повышению проницаемости стенок панкреатического протока для ферментов, которые начинают поступать в паренхиму поджелудочной железы, активируются и повреждают ее;
- нарушение синтеза фосфолипидов в клеточных мембранах клеток поджелудочной железы, что повышает их проницаемость и снижает устойчивость к действию протеолитических ферментов;
- развитие фиброза мелких сосудов поджелудочной железы и нарушение в ней микроциркуляции;
- стимуляция продукции гастрина и панкреозимина (холецистокинина), что в свою очередь ведет к увеличению синтеза ферментов поджелудочной железы при прежнем уровне продукции бикарбонатов и общего объема секрета поджелудочной железы; следствием этих процессов является преципитация белка с образованием «белковых осадков или пробок в просвете мелких протоков с последующей их кальцификацией, что усугубляет нарушение оттока панкреатического секрета.

Патология желчевыводящих путей

Патология желчевыводящих путей является причиной развития хронического панкреатита в 35–56 % всех случаев этого заболевания (билиарнозависимый хронический панкреатит). Чаще эта этиологическая форма хронического панкреатита наблюдается у женщин и может быть обусловлена:

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- хроническим холециститом, в том числе калькулезным, и холедохолитиазом (развитию хронического панкреатита особенно способствуют мигрирующие мелкие камни размером до 4 мм);
- дисфункцией сфинктера Одди (в том числе развивающейся при стриктурах и после холецистэктомии) — см. главу «Лечение дисфункциональных расстройств билиарного тракта»;
- органической патологией 12-перстной кишки (выраженные дуодениты, стриктуры, дивертикулы, язва);
- кистами холедоха;
- хроническим вирусным гепатитом.

Среди названных факторов одним из главных является холедохолитиаз, причем обычно речь идет о мелких камнях, имеющих везикулярное происхождение (то есть возникающих в желчи пузыря и далее мигрирующих в холедох и большой дуоденальный сосок).

Основными механизмами развития билиарнозависимого хронического панкреатита являются:

- значительное повышение давления в общем желчном протоке и попадание желчи в панкреатический проток (в норме давление в панкреатическом протоке превышает давление в общем желчном протоке, что предотвращает попадание желчи в панкреатический проток);
- активация ферментов панкреатического сока, что поддерживает воспалительный процесс в поджелудочной железе; точный механизм активации панкреатических ферментов при попадании в панкреатический проток желчи не известен, предполагается, что желчь приобретает особые агрессивные свойства, возможно, в связи с накоплением в ней большого количества продуктов перекисного окисления липидов;
- попадание в панкреатический проток вместе с желчью инфекции из желчевыводящих путей;
- воспалительный отек и спазм сфинктера Одди при воспалительных и язвенных поражениях двенадцатиперстной кишки; развитие спазма нарушает отток желчи из общего желчного и панкреатического протока, что способствует развитию воспалительного процесса в поджелудочной железе;
- развитие стенозирующего папиллита при билиарной патологии из-за систематического травмирования фатерова соска микролитами, поступающими с желчью из общего желчного протока;
- дуоденальная гипертензия, развитие дуоденопанкреатического рефлюкса при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, хронических дуоденитах, дивертикуле двенадцатиперстной кишки;
- нарушение секреции холецистокинина-панкреозимина при патологии двенадцатиперстной кишки, что приводит к снижению оттока желчи из желчного пузыря в связи с нарушением его сократительной способности.

В развитии хронического панкреатита у больных хроническим вирусным гепатитом имеет значение поражение поджелудочной железы вирусами гепатита B и C (возможность репликации этих вирусов в поджелудочной железе в настоящее время установлена).

Токсическое и токсико-аллергическое влияние лекарств

Хронический панкреатит может возникать при длительном приеме азатиоприна, гипотиазида, сульфаниламидов, тетрациклина (указанные препараты непосредственно повреждают клетки ацинусов поджелудочной железы, повышают вязкость секрета панкреатического сока), эстрогенов, фуросемида, метронидазола, глюкокортикоидов, бруфена. Под влиянием глюкокортикоидов значительно повышается внешнесекреторная функция поджелудочной железы и увеличивается вязкость панкреатического секрета.

Нарушение метаболизма углеводов, липидов, микроэлементов (дисметаболические хронические панкреатиты)

Развитие хронического панкреатита возможно при сахарном диабете как 1, так и 2 типа (следует помнить, что при хроническом панкреатите может развиваться панкреатогенный сахарный диабет), гиперпаратиреозе (гиперкальциемический хронический панкреатит), гемохроматозе. Особое внимание необходимо обратить на возможность развития хронического понкреатита у пациентов с высоким уровнем триглицеридов в крови (при IV типе гиперлипопротеинемии), а также при семейной гиперхолестеринемии, при гиперлипопротеинемии I (гиперхиломикронемии) и V (гиперхиломикронемии и гипертриглицеридемии) типов.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Дефицит белка в питании

Дефицит белка в питании (квашиоркор) является основным в развитии тропического панкреатита, который встречается преимущественно в странах Африки и Азии. В патогенезе тропического панкреатита имеет значение прежде всего нарушение синтеза тканевых и сывороточных ингибиторов протеолитических ферментов, а также дефицит селена, меди, многих витаминов в рационе пациента.

Наследственный фактор

Существует 2 вида наследственных заболеваний поджелудочной железы — муковисцидоз и наследственный панкреатит. Подробно о муковисцидозе см. в соответствующей главе руководства «Лечение болезней органов дыхания». Здесь лишь отметим, что основным генетическим дефектом при муковисцидозе является мутация гена-регулятора трансмембранной проницаемости (ген расположен в области 7 хромосомы). В связи с указанной генетической аномалией ионы хлора накапливаются внутри апикальной части мембраны клеток выводных протоков поджелудочной железы, потовых и бронхиальных желез, репродуктивной системы, меняется электрический потенциал в просвете выводных протоков, что способствует повышенному переходу из просвета внутрь клетки ионов натрия и воды и сгущению секрета. Приблизительно у 80–85 % больных муковисцидозом развивается хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, которая обусловлена закупоркой протоков вязким секретом поджелудочной железы.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у больных муковисцидозом в определенной мере связана также с недостаточным развитием ацинарных клеток.

Наследственный хронический панкреатит наблюдается в 5–8 % случаев и обусловлен мутацией гена, контролирующего синтез трипсиногена (ген трипсина расположен в длинном плече 7 хромосомы — 7q35). Предполагается, что вследствие этой мутации трипсин теряет способность перевариваться (инактивироваться) другими молекулами трипсина (в норме такой процесс происходит и защищает поджелудочную железу от самопереваривания). В зависимости от типа наследования может быть аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным.

Аутоиммунный воспалительный процесс в поджелудочной железе (аутоиммунный панкреатит)

Описан в последние годы, часто сочетается с такими классическими аутоиммунными заболеваниями, как первичный билиарный цирроз печени, неспецифический язвенный колит, синдром Шегрена, но может быть изолированным, самостоятельным заболеванием.

Идиопатический панкреатит

Идиопатический панкреатит составляет около 15–20 % от всех форм хронического панкреатита. Причина этой формы остается неизвестной. Различают ранний (начинается в возрасте до 35 лет) и поздний (развивается в возрасте старше 35–40 лет) идиопатический хронический панкреатит.

Современные представления об этиологии хронического панкреатита отражены в международной *классификационной системе TIGAR-O*:

- T — toxic (токсический): алкоголь, гиперлипидемия, влияние токсинов, курение, лекарства, почечная недостаточность, гиперкальциемия;
- I — idiopathic (идиопатический): ювенильный, сенильный, тропический;
- G — genetic (генетический): аутосомно-доминантная мутация гена трипсиногена, мутация модифицирующих генов (CFTR-, SPINK-1-гены);
- A — autoimmune (аутоиммунный);
- R — reccurent (возвратный, рецидивирующий, тяжелый острый панкреатит);
- O — obstructive (обструктивный), обусловленный патологией сфинктера Одди, обструкцией протока периампулярными кистами стенки 12-перстной кишки, посттравматическими рубцовыми изменениями главного панкреатического протока.

С практической точки зрения целесообразно все этиологические факторы хронического панкреатита разделить на группы с учетом их частоты:

- частые (алкоголизм, желчнокаменная болезнь, идиопатический, дисфункция сфинктера Одди);
- нередкие (гиперлипидемия, в первую очередь гипертриглицеридемия; хирургические вмешательства на желудке, пилородуоденальной зоне, желчевыводящих путях; травма живота; лекарства; язвенная болезнь; удвоение панкреатического протока, хронический гепатит);

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- редкие (муковисцидоз, ишемия поджелудочной железы, наследственный панкреатит, гемохроматоз).

В ряде случаев устранение этиологических факторов возможно, и это способствует стабилизации и часто уменьшению хронического воспалительного процесса.

Необходимо исключить употребление алкоголя, произвести санацию полости рта, исключить прием лекарственных препаратов, которые могут оказывать повреждающее действие на поджелудочную железу (длительный прием эстрогенов, глюкокортикоидов и др.), чрезвычайно важно проводить лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей. В ряде случаев чрезвычайно существенно провести лечение пищевой аллергии.

Однако у очень большого количества больных устранить причину ХП невозможно (например, генетические нарушения обмена некоторых аминокислот — цистеина, лизина; генетически обусловленные ферментопатии и др.).

Лечение в периоде выраженного обострения

В фазе обострения ХП лечение производится по принципам лечения острого панкреатита. Основным методом лечения является консервативный. В периоде обострения ХП больные нуждаются в стационарном лечении с ежедневным в течение первой недели контролем гемодинамических параметров (частота пульса, АД, ЦВД), водного баланса, содержания гемоглобина, показателей гематокрита, числа лейкоцитов, уровня амилазы, липазы, мочевины, креатинина в сыворотке крови, кислотно-щелочного состояния при тяжелом обострении хронического панкреатита.

Купирование болевого синдрома

Боль при обострении хронического панкреатита является одним из важнейших проявлений и, к сожалению, не всегда быстро и легко купируется. Происхождение абдоминальной боли при обострении хронического панкреатита связано со следующими основными механизмами:

- нарушение оттока панкреатического сока;
- увеличение объема панкреатического секрета;
- ишемия поджелудочной железы;
- вовлечение в патологический процесс нервов, иннервирующих поджелудочную железу;
- воспаление перипанкреатической клетчатки;
- дисфункция сфинктера Одди, прежде всего, его гипертензия.

Основными методами купирования боли при хроническом панкреатите являются:

- голод в течение 1–3 дней;
- применение аналгетиков;
- подавление секреции поджелудочной железы;
- подавление активности ферментов поджелудочной железы;
- воздействие на нервы, иннервирующие поджелудочную железу;
- устранение обструкции панкреатического протока, желчевыводящих путей.

Применение противоспастических средств

Противоспастические препараты, применяемые для купирования боли при обострении хронического панкреатита, включают:

- холинолитики;
- миотропные спазмолитики.

Применение холинолитиков

Известно, что поджелудочная железа имеет преимущественно парасимпатическую (вагусную) иннервацию. Холинолитики блокируют окончания постганглионарных холинергических нервов, которые становятся нечувствительными к действию ацетилхолина. Это приводит к снижению тонуса сфинктера Одди, панкреатического протока (спазмолитический эффект), снижению желудочной и панкреатической секреции.

Обычно назначают следующие холинолитики:

Атропин — 1 мл 0,1 % раствора подкожно 2–3 раза в день.

Метацин — 1 мл 0,1 % раствора подкожно 2–3 раза вдень.

Платифиллина гидротартрат — 1 мл 0,2 % раствора подкожно 2–3 раза в день.

Пробантин — в таблетках по 15 мг 3–4 раза в день.

Бускопан — 1 мл подкожно 2–3 раза в день или внутрь по 10 мг 3 раза в день.

Хлорозил — по 4 мг (2 табл.) 3–4 раза в день.

Гастроцепин — в таблетках по 0,05 г 2–3 раза в день.

Метацин, в отличие от атропина, хуже проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает меньшим побочным влиянием на центральную нервную систему.

Платифиллин по сравнению с атропином обладает меньшей эффективностью, но у него спазмолитическое действие преобладает над холинолитическим, поэтому на желудочную секрецию

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

поджелудочной железы он почти не оказывает влияния.

Хлорозил по холинолитическому эффекту в 2–3 раза превосходит атропин, а спазмолитический эффект хлорозила в 10 раз сильнее, чем у атропина. Кроме того, хлорозил плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и у него меньше побочных влияний на центральную нервную систему.

Все названные препараты могут вызывать побочные действия: сухость во рту, тахикардию, расширение зрачков и нарушение зрения, затруднение мочеиспускания.

Неселективные М-холинолитики противопоказаны при глаукоме, диафрагмальной грыже с рефлюкс-эзофагитом, миастении, обструктивных заболеваниях желудочно-кишечного и мочевыводящего трактов, аденоме предстательной железы.

Гастроцепин является селективным в отношении органов пищеварения М-холинолитиком, который действует преимущественно на M_1-мускариновые рецепторы и отличается тем, что практически лишен побочных действий. Однако по эффективности гастроцепин уступает хлорозилу.

Миотропные спазмолитики

Папаверин — выпускается в ампулах по 2 мл 2 % раствора.

Но-шпа — выпускается в ампулах по 2–4 мл 2 % раствора.

Феникаберан — выпускается в ампулах по 2 мл 0,25 % раствора.

Эти препараты вводятся 2–4 раза в день внутримышечно и подкожно, они имеют вспомогательное значение, но потенцируют и пролонгируют спазмолитический эффект периферических М-холинолитиков. Феникаберан обладает, кроме того, седативным действием. Вместе с тем, эти препараты не ингибируют желудочную и поджелудочную секрецию.

В ряде случаев целесообразно применение миотропных спазмолитиков, специфически действующих на гладкую мускулатуру органов брюшной полости, в том числе желчевыводящих путей, и снимающих спазм сфинктера Одди:

- *мебеверин* (дюспаталин) — внутрь по 125 мг 3 раза в день в таблетках или в капсулах ретард по 200 мг 2 раза в день;
- *пинаверия бромид* (дицетел) — в таблетках по 50 мг 3 раза в день; предполагается, что препарат блокирует поступление кальция в ацинарные клетки поджелудочной железы и тормозит секрецию ферментов.

Механизм действия неспецифических и специфических спазмолитиков изложен в главе «Лечение хронического некалькулезного холецистита». А. И. Хазанов (2007) рекомендует применять универсальный корректор моторики пищеварительного тракта, в том числе сфинктера Одди, *дебридат* (тримебутин малеат) по 1–2 таблетки (100–200 мг) 3 раза в день. Препарат действует на энкефалинергическую систему кишечника, нормализует его тонус (спазмолитический эффект при гипертонусе, стимулирующее влияние — при гипотонии кишечника). Однако дебридат может оказать спазмолитическое действие и на сфинктер Одди.

В качестве миотропных спазмолитиков можно применять *нитроглицерин* в таблетках по 0,005 г под язык, особенно при сочетании обострения хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца или абдоминальной ишемией. Не следует пользоваться нитроглицерином при низком артериальном давлении.

Возможно применение *эуфиллина* внутривенно очень медленно (в течение 6–10 минут) 10 мл 2,4 % раствора в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Эуфиллин обладает выраженным спазмолитическим эффектом и снимает спазм сфинктера Одди.

Ненаркотические аналгетики

Ненаркотические аналгетики применяются при выраженном болевом синдроме, не купирующемся периферическими М-холинолитиками и спазмолитиками.

Метамизол (аналгин) — вводится по 2 мл 50 % раствора внутримышечно 2–3 раза в день.

Баралгин — вводится по 5 мл внутримышечно 2–3 раза в день, в наиболее тяжелых случаях — внутривенно, по мере ослабления боли можно перейти на прием баралгина внутрь по 1 таблетке 3–4 раза в день.

Баралгин для инъекций содержит в 1 ампуле (5 мл) метамизол 2,5 мг, питофенона гидрохлорида 10 мг, фенпиверина бромида 0,1 мг; 1 таблетка баралгина содержит метамизола 0,5 мг, питофенона гидрохлорида 5 мг, фенпиверина бромида 0,1 мг.

Аналогичными баралгину по составу являются *максиган, ревалгин, спазган, триган.*

Для купирования боли при умеренном обострении хронического панкреатита допускается применение *парацетамола* по 0,5 г 3–4 раза в день, который не создает высокого риска развития эрозивных поражений желудочно-кишечного тракта и кровотечений, не снижает клубочковой фильтрации, мало влияет на артериальное

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

давление. Однако в связи с гепатотоксичностью парацетамола его нельзя применять при наличии патологии печени. При неинтенсивных болях возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов — селективных ингибиторов ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2) *нимесулида* в таблетках или порошках по 0,1 г 2–3 раза в день или *целекоксиба* (целебрекса) по 100 мг в капсулах внутрь 1 или 2 раза в день. Ингибиторы ЦОГ-2 значительно реже вызывают поражение желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными средствами.

При интенсивном болевом синдроме, не купирующемся вышеназванными средствами, может понадобиться применение *наркотических анальгетиков*:

- *трамадол* (трамал) — применяется внутрь по 50 мг в таблетках 1–2 раза в день или внутримышечно, или внутривенно 5 % раствор 1–2 мл –2 раза в сутки; механизм действия трамадола окончательно не выяснен, предполагается, что он связывается с «мю», «каппа» и «дельта»-опиатными рецепторами и подавляет обратный захват норадреналина и серотонина в центральной нервной системе. Важно подчеркнуть, что в терапевтических дозах трамадол практически не угнетает дыхания;
- *промедол* (тримепиридин) — наркотический аналгетик, обезболивающий эффект обусловлен сродством к «мю»-опиатным рецепторам центральной нервной системы, вводится подкожно или внутримышечно по 1 мл 1–2 % раствора 1–2 раза в день. Промедол обладает обезболивающим и спазмолитическим действием. При необходимости допускается внутривенное введение промедола.

По сравнению с другими наркотическими аналгетиками значительно реже и в меньшей степени вызывает угнетение дыхания и снижение артериального давления.

Морфин для купирования боли при хроническом панкреатите не применяется, так как он вызывает спазм сфинктера Одди и тем самым способствует повышению внутриорганного давления в поджелудочной железе.

При очень сильном болевом синдроме допускается даже *нейролептаналгезия* (интенсивное обезболивающее мероприятие) — вводится внутривенно 1–2 мл 0,005 % раствора наркотического аналгетика *фентанила* и 1–2 мл 0,25 % раствора нейролептика *дроперидола* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Следует помнить о возможности угнетении дыхания, в этом случае следует ввести внутривенно антидот фентанила и других наркотических аналгетиков *налоксон* 0,04 % раствор 1–2 мл.

Длительное применение наркотических аналгетиков создает опасность развития синдрома привыкания (наркотической зависимости), поэтому они должны применяться только при интенсивном болевом синдроме и недлительно (не более 2–3 дней).

Обезболивание с помощью новокаина

При отсутствии аллергических реакций на новокаин можно производить купирование болей при хроническом панкреатите в периоде выраженного обострения путем внутривенного капельного введения 100 мл 0,25 % раствора, который наряду с обезболивающим эффектом обладает также способностью угнетать внешнюю секрецию поджелудочной железы.

Воздействие на нервы, иннервирующие поджелудочную железу

Воздействие на иннервацию поджелудочной железы осуществляется лишь тогда, когда болевой синдром не уступает комплексу лечебных мероприятий (голод, прекращение приема алкоголя, лечение спазмолитиками, аналгетиками, подавление секреции поджелудочной железы и активности ее ферментов). Используют следующие воздействия: субэпидуральную лидокаиновую анестезию, блокаду чревного сплетения введением алкоголя, интраторакальную аналгезию, двустороннее пересечение внутренностных нервов и др. Указанные методы купирования боли применяются редко.

Подавление секреции поджелудочной железы

Подавление секреции поджелудочной железы является важнейшим мероприятием в лечении обострения ХП, так как в патогенезе основных клинических проявлений ХП ведущая роль принадлежит повреждающему эффекту собственных активных панкреатических ферментов. С этой целью применяются следующие методы.

Голод и прием щелочных растворов

В первые 1–3 дня обострения ХП рекомендуются голод и прием щелочных растворов каждые 2 ч

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

(например, натрия бикарбоната в дозе 0,5–0,6 г на 200 мл воды или минеральная вода «Боржоми» по 1 стакану).

Эвакуация желудочного содержимого

Откачивание через зонд желудочного содержимого исключает попадание соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку.

Холод на эпигастральную область

Применение периферических М-холинолитиков

Они подавляют базальную и позднюю стимулированную секрецию поджелудочной железы (см. раздел выше).

Снижение кислотности желудочного содержимого

Снижение кислотности желудочного содержимого уменьшает секрецию поджелудочной железы и обеспечивает ей функциональный покой. С этой целью применяют антациды *алмагель, алмагель-А, алмагель-Нео* по 1 чайной ложке 4–5 раз в день, *фосфалюгель* по 1 пакету на $^1/_2$ стакана воды 4 раза в день, *щелочную смесь Гафтера* (кальция карбоната — 80 г, висмута субнитрата — 20 г, магния пероксидата — 20 г) — по 1 чайной ложке на $^1/_3$ стакана теплой кипяченой воды 3–4 раза в день через 1–1,5 ч после еды, *маалокс* 1 жевательная таблетка 3–4 раза в день.

Активными средствами, подавляющими секрецию поджелудочной железы, являются *блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы*. Об этих препаратах подробно см. в главе «Лечение неосложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки».

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов снижают желудочную секрецию и тем самым уменьшают секретиновую стимуляцию поджелудочной железы. Существует мнение также о непосредственном тормозящем влиянии этих препаратов на секреторную способность панкреатоцитов. Наиболее целесообразно применять блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов парентерально:

- *фамотидин* (квамател) — внутривенно струйно или капельно по 20 мг через 12 ч;
- *низатидин* (оксид) — внутривенно капельно (со скоростью 10 мг/ч) или струйно без разведения по 100 мг 3 раза в день;
- *ранитидин* (гистак, ранитин) — внутривенно струйно медленно по 2 мл 2,5 % раствора 3 раза в сутки;
- *циметидин* (гистодил, тагамет) — внутривенно струйно по 2 мл 10 % раствора 3 раза в сутки.

При отсутствии форм для внутривенного введения указанные блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов можно принимать внутрь:

- *фамотидин* 40 мг 1 раз в день на ночь или по 20 мг 2 раза в день;
- *низатидин* (аксид) — по 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день на ночь;
- *ранитидин* (зантак, гистак) — по 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день на ночь.

Циметидин внутрь в настоящее время для длительного лечения применяется редко в связи с большим количеством побочных действий.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов могут быть рекомендованы для применения в течение всего периода обострения.

Ингибиторы протонной помпы резко подавляют синтез соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка, что приводит в последующем к снижению продукции секретина и подавлению внешнесекреторной функции поджелудочной железы. В связи с указанными эффектами ингибиторы протонной помпы оказывают выраженный обезболивающий эффект при обострении хронического панкреатита. В этом отношении ингибиторы протонной помпы превосходят блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов.

Предпочтение отдается лекарственным формам для парентерального введения:

- *омепразол* (лосек) — внутривенно капельно 40 мг в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день;
- *пантопразол* (протиум) — внутривенно 1 раз в день 40 мг.

При отсутствии парентеральных форм ингибиторы протонной помпы принимаются внутрь:

- *омепразол* (омез) — в капсулах по 20 мг 1 раз в день натощак, возможен прием по 20 мг 2 раза в день;
- *лансопразол* — в капсулах по 30 мг 1 раз в день;
- *пантопразол* — в таблетках по 40 мг 1 раз в день;
- *рабепразол* (париет) — внутрь в таблетках 10–20 мг 1 раз в день утром до еды;
- *эзомепразол* (нексиум) — в таблетках по 40 мг 1 раз в день утром до еды.

Обычно ингибиторы протонной помпы принимают около 7–10 дней. Наиболее эффективным

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ингибитором протонной помпы является рабепразол (париет).

Применение панкреатических ферментов

Панкреатические ферменты применяются с целью подавления секреции поджелудочной железы и купирования боли при обострении хронического панкреатита. В настоящее время прием препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, с целью купирования болевого синдрома рекомендуется начинать сразу после диагностирования обострения хронического панкреатита. Установлен механизм обезболивающего эффекта ферментных препаратов. Поступая в двенадцатиперстную кишку, ферментные препараты вызывают разрушение (протеолиз) особых регуляторных белков — рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина (это разрушение обусловлено трипсином, содержащимся в ферментных препаратах). В итоге нарушается секреция холецистокинина и секретина. Это в свою очередь снижает секрецию панкреатических ферментов и объем секреции панкреатического сока, вследствие чего уменьшается давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы, и боль купируется. Однако следует отметить, что белок пищи в тонкой кишке связывает трипсин, условно конкурируя с холецистокинин-рилизинг-фактором за фермент, и только излишек трипсина может инактивировать холецистокинин-рилизинг-фактор.

Из этого следует, что для уменьшения боли при обострении хронического панкреатита посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи следует применять ферментные препараты с высокой протеолитической активностью.

В. В. Стрижелецкий и соавт. (2004) указывают, что выраженным купирующим боли эффектом обладает препарат *креон 10 000* (капсулы 150 мг) и *креон 25 000* (капсулы 300 мг). Подробнее об этих препаратах будет сказано далее. Здесь же отметим, что креон 10 000 и креон 25 000 эффективно купируют боль за счет достаточного содержания протеаз и наличия кислотоустойчивой энтеросолюбильной оболочки, что позволяет сохранить высокую активность трипсина и обеспечить своевременное и интенсивное выделение его в начальных отделах тонкой кишки.

Ю. О. Шульпекова и В. Т. Ивашкин (2005) указывают, что для купирования боли при хроническом панкреатите суммарная суточная доза протеаз, получаемых с ферментными препаратами, должна составлять 4000–5000 ЕД. Креон 25 000 (капсулы 300 мг) содержит в 1 капсуле 1000 ЕД протеаз, следовательно, суточная доза креона 25 000 должна составлять не менее 4 таблеток. При отсутствии креона 25 000 можно применять другие ферментные препараты, в частности, *мезим-форте-10 000* в капсулах (в 1 капсуле содержится 375 ЕД протеаз) в суточной дозе 6 таблеток (2 таблетки 3 раза в день). По данным А. В. Калинина и Е. А. Джанашия (2005), эта доза купирует боли при хроническом панкреатите. При необходимости дозу можно повысить до 8–10 таблеток в день.

Лечение целесообразно сочетать с применением ингибиторов желудочной секреции.

Значение панкреатических ферментов в купировании боли при хроническом панкреатите отражено в *рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации* (1998) и представлено на рис. 65.1.

Применение октреотида

Октреотид применяется с целью подавления секреции поджелудочной железы и купирования

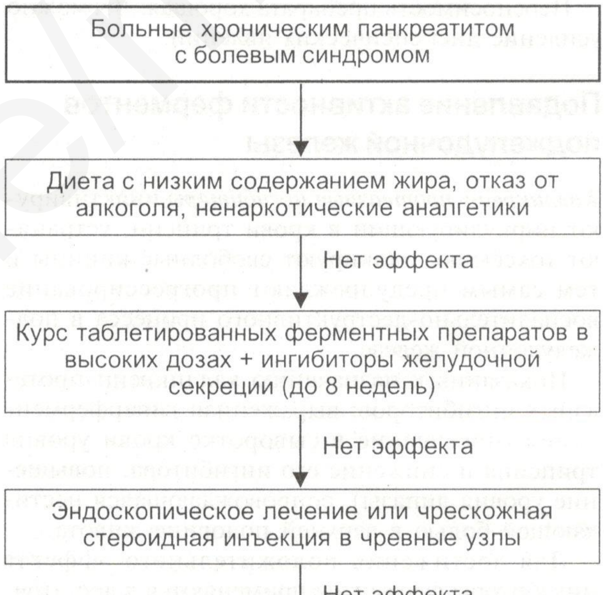


Рис. 65.1. Рекомендации по ступенчатому купированию боли при хроническом панкреатите Американской гастроэнтерологической ассоциации.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ингибитором протонной помпы является рабепразол (париет).

Применение панкреатических ферментов

Панкреатические ферменты применяются с целью подавления секреции поджелудочной железы и купирования боли при обострении хронического панкреатита. В настоящее время прием препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, с целью купирования болевого синдрома рекомендуется начинать сразу после диагностирования обострения хронического панкреатита. Установлен механизм обезболивающего эффекта ферментных препаратов. Поступая в двенадцатиперстную кишку, ферментные препараты вызывают разрушение (протеолиз) особых регуляторных белков — рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина (это разрушение обусловлено трипсином, содержащимся в ферментных препаратах). В итоге нарушается секреция холецистокинина и секретина. Это в свою очередь снижает секрецию панкреатических ферментов и объем секреции панкреатического сока, вследствие чего уменьшается давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы, и боль купируется. Однако следует отметить, что белок пищи в тонкой кишке связывает трипсин, условно конкурируя с холецистокинин-рилизинг-фактором за фермент, и только излишек трипсина может инактивировать холецистокинин-рилизинг-фактор.

Из этого следует, что для уменьшения боли при обострении хронического панкреатита посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи следует применять ферментные препараты с высокой протеолитической активностью.

В. В. Стрижелецкий и соавт. (2004) указывают, что выраженным купирующим боли эффектом обладает препарат *креон 10 000* (капсулы 150 мг) и *креон 25 000* (капсулы 300 мг). Подробнее об этих препаратах будет сказано далее. Здесь же отметим, что креон 10 000 и креон 25 000 эффективно купируют боль за счет достаточного содержания протеаз и наличия кислотоустойчивой энтеросолюбильной оболочки, что позволяет сохранить высокую активность трипсина и обеспечить своевременное и интенсивное выделение его в начальных отделах тонкой кишки.

Ю. О. Шульпекова и В. Т. Ивашкин (2005) указывают, что для купирования боли при хроническом панкреатите суммарная суточная доза протеаз, получаемых с ферментными препаратами, должна составлять 4000–5000 ЕД. Креон 25 000 (капсулы 300 мг) содержит в 1 капсуле 1000 ЕД протеаз, следовательно, суточная доза креона 25 000 должна составлять не менее 4 таблеток. При отсутствии креона 25 000 можно применять другие ферментные препараты, в частности, *мезим-форте-10 000* в капсулах (в 1 капсуле содержится 375 ЕД протеаз) в суточной дозе 6 таблеток (2 таблетки 3 раза в день). По данным А. В. Калинина и Е. А. Джанашия (2005), эта доза купирует боли при хроническом панкреатите. При необходимости дозу можно повысить до 8–10 таблеток в день.

Лечение целесообразно сочетать с применением ингибиторов желудочной секреции.

Значение панкреатических ферментов в купировании боли при хроническом панкреатите отражено в *рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации* (1998) и представлено на рис. 65.1.

Применение октреотида

Октреотид применяется с целью подавления секреции поджелудочной железы и купирования

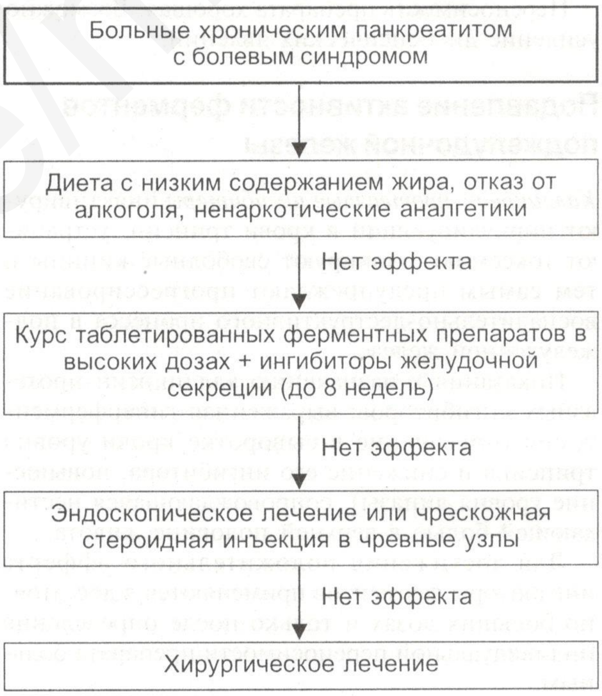


Рис. 65.1. Рекомендации по ступенчатому купированию боли при хроническом панкреатите Американской гастроэнтерологической ассоциации.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- резекция поджелудочной железы при нерасширенном панкреатическом протоке (резекция панкреатодуоденальная при преимущественном поражении головки поджелудочной железы или дистальная панкреатэктомия при поражении хвоста поджелудочной железы);
- резекция головки поджелудочной железы в сочетании с продольной панкреатоеюностомией.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия применяется лишь при выраженном обострении хронического панкреатита, протекающего с высокой температурой тела, тяжелой интоксикацией, значительным лейкоцитозом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличением СОЭ, то есть при течении обострения, близком к острому панкреатиту. Нередко обострение хронического панкреатита сопровождается развитием перипанкреатита (диагностируется с помощью УЗИ и компьютерной томографии) и холангита, эти осложнения также являются показанием к антибактериальной терапии.

Обычно применяют цефалоспорины II поколения, более эффективные в отношении грамотрицательной флоры (*цефуроксим*) и III поколения (*цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон*), активные в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры (цефоперазон обладает также активностью против синегнойной палочки):

- *цефуроксим* — 0,75 -1,5 г 3 раза в сутки внутримышечно или внутривенно;
- *цефоперазон* — внутривенно 2,0 г 2 раза в сутки;
- *цефотаксим* (клафоран) — внутривенно или внутримышечно 2,0 г 2 раза в сутки.

Возможно применение препаратов уреидопенициллина *(пиперациллин, азлоциллин)* внутривенно по 200—300 мг/кг/сут.

Все указанные препараты при тяжелом обострении можно сочетать с внутривенным капельным введением *метронидазола* 500 мг 2—3 раза в сутки.

Антибактериальная терапия проводится 5—7 дней.

Борьба с обезвоживанием, интоксикацией, электролитными нарушениями, сосудистой недостаточностью

Борьба с интоксикацией при выраженном обострении ХП весьма актуальна.

С этой целью назначают *гемодез*, созданный на основе 6 % низкомолекулярного поливинилпирролидона. При повторном внутривенном введении по 400 мл он улучшает микроциркуляцию, уменьшает явления эндогенной интоксикации, способствуя выведению токсинов из организма. При этом прекращается рвота, уменьшается слабость, нормализуется артериальное давление, повышается диурез.

Для борьбы с интоксикацией применяют также внутривенное капельное вливание 5 % раствора глюкозы, реамберина, раствора Рингера, изотонического раствора натрия хлорида. Эти же мероприятия помогают справиться и с дегидратацией. Количество вводимой внутривенно капельно жидкости зависит от степени дегидратации, уровня венозного и артериального давления, величины диуреза, возраста больного, сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и может составить 2—4 л в сутки.

Для борьбы с интоксикацией в последние годы используются также *гемосорбция* и *плазмаферез*.

При тяжело протекающем обострении ХП могут развиться значительные электролитные нарушения: гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипокальциемия.

Для компенсации электролитных нарушений используются сбалансированные солевые растворы:

«Дисоль» (натрия хлорида — 6 г, натрия ацетата — 2 г, воды для инъекций — до 1 л);

«Трисоль» (натрия хлорида — 5 г, калия хлорида — 1 г, натрия гидрокарбоната — 4 г, воды для инъекций — до 1 л);

«Ацесоль» (натрия хлорида — 5 г, калия хлорида — 1 г, натрия ацетата — 2 г, воды для инъекций — до 1 л);

«Хлосоль» (натрия хлорида— 4,75 г, калия хлорида— 1,5 г, натрия ацетата —3,6 г, воды для инъекций — до 1 л);

Раствор Рингера-Локка: натрия хлорида — 9,0 г, натрия бикарбоната — 0,2 г, кальция хлорида — 0,2 г, калия хлорида — 0,2 г, глюкозы — 1,0 г, воды для инъекций — до 1 л;

«Квартасоль» (натрия хлорида — 4,75 г, калия хлорида — 1,5 г, натрия гидрокарбоната — 1 г, натрия ацетата 2,6 г, воды для инъекций — до 1 л).

При выраженной гипокалиемии к вводимым солевым растворам можно добавить 40—50 мл 4 % раствора калия хлорида, при гипокальциемии — 10—20 мл 10 % раствора кальция хлорида или глюконата, при выраженной гипонатриемии — 20—30 мл 10 % раствора натрия хлорида.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Количество вводимых солевых растворов зависит от выраженности электролитных нарушений и может составить от 1 до 2–3 л в сутки.

Мероприятия по борьбе с обезвоживанием и электролитными нарушениями одновременно способствуют и *ликвидации сосудистой недостаточности.*

В случае сохраняющейся артериальной гипотензии целесообразно вводить внутривенно капельно *полиглюкин* (6 % раствор среднемолекулярной фракции частично гидролизованного декстрана — полимера глюкозы в изотоническом растворе натрия хлорида) — 400 мл. Этот препарат удерживает жидкость в кровяном русле вследствие высокого осмотического давления, превышающего примерно в 2,5 раза осмотическое давление белков плазмы крови, и быстро повышает артериальное давление.

При сосудистой недостаточности применяется *реополиглюкин* (реомакродекс) — 10 % раствор полимера глюкозы — декстрана с относительной молекулярной массой 30 000–40 000 с добавлением изотонического раствора натрия хлорида. Вводится внутривенно капельно по 400–800 мл в сутки. Реополиглюкин наряду с повышением АД уменьшает агрегацию тромбоцитов, значительно улучшает микроциркуляцию.

Для борьбы с сосудистой недостаточностью можно применять также *реоглюман* и *рондекс.*

Реоглюман — 10 % раствор декстрана с молекулярной массой 40000±10000 с добавлением 5 % раствора маннита и 0,9 % раствора натрия хлорида в воде для инъекций.

Реоглюман является полифункциональным кровезаменителем: уменьшает вязкость крови, способствует восстановлению кровотока в мелких капиллярах, снижает агрегацию форменных элементов крови, оказывает дезинтоксикационное, осмодиуретическое действие, повышает АД.

Вводят реоглюман внутривенно капельно, начинают с введения 5–10 капель в минуту в течение 10–15 мин. После введения 5–10 капель, а затем 30 капель делают перерывы на 2–3 мин: если нет нежелательных отрицательных реакций, переходят на введение со скоростью 40 капель в минуту. Внутривенно капельно вводят однократно 400–800 мл.

Рондекс — 6 % раствор декстрана с молекулярной массой 60000±10000 в изотоническом растворе натрия хлорида. По своим свойствам и методике введения близок к полиглюкину.

Для борьбы с коллапсом можно применять также *полифер* — 6 % раствор модифицированного декстрана на изотоническом растворе натрия хлорида, содержащий ионы железа.

Наряду с повышением АД препарат стимулирует гемопоэз. Применяется так же, как полиглюкин.

Лечебное питание

При обострении ХП с выраженным болевым синдромом, высокой ферментемией, амилазурией рекомендуются голод в течение 1–3 дней и прием 1–1,5 л в сутки щелочных минеральных вод («Боржоми», «Смирновская», «Славяновская») комнатной температуры (20–22 °С), отвара шиповника (1–2 стакана), некрепкого чая.

Истощенным больным со 2-го дня голодания целесообразно вводить внутривенно капельно растворы аминокислот — *аминосол* или *альвезин* по 500 мл со скоростью 20 капель в минуту. Аминокислоты используются тканями организма для синтеза собственных белков. При необходимости более продолжительного голодания целесообразно проводить парентеральное питание (см. главу «Лечение синдрома нарушенного всасывания и пищеварения»).

Основой лечебного питания при ХП является стол № 5п (панкреатический), который применяется в двух вариантах. Однако при выраженном обострении иногда приходится после режима голодания вначале применять стол 1б.

I (щадящий) вариант стола № 5п

I вариант стола № 5п назначается после 2 дней голодания (если оно использовалось при обострении) или сразу же с первого дня обострения ХП, если обострение не очень выраженное и нет необходимости назначать голод.

I вариант стола № 5п является механически и химически щадящим, малокалорийным. Эта диета назначается на 5–7 дней. Общая энергетическая ценность пищи не должна превышать 1800–2200 ккал, содержание белков — 80–90 г, жиров — 40–60 г, углеводов — 200–250 г, поваренной соли — 6–8 г. Прием пищи — 5–6 раз в сутки, малыми порциями.

Разрешаются следующие продукты: супы слизистые из различных круп на воде; овощные супы-пюре с добавлением отварного измельченного мяса. Мясо и речная рыба нежирных сортов в виде паровых котлет, кнелей, фрикаделей или суфле с добавлением яичного белка; паровой белковый омлет; свежий кальцинированный творог. Гарниры из протертых каш — гречневой, овсяной, рисовой; пюре картофельное, морковное, тыквенное, кабачковое. Сливочное масло добавляется в готовые блюда. Печеные или про-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

тертые яблоки некислых сортов, компоты из фруктов, кисели, желе, муссы, приготовленные на ксилите. Хлеб употребляется белый, вчерашний, сухое печенье (галеты).

Больному *не разрешаются*: сырые овощи (прежде всего белокочанная капуста, редис), фрукты, содержащие грубую растительную клетчатку, вызывающие вздутие кишечника (горох, фасоль и др.). Исключаются также блюда, содержащие экстрактивные вещества, стимулирующие желудочную и панкреатическую секрецию, желчеотделение: мясные, рыбные, грибные или овощные отвары, бульоны; кофе, какао, кислые фруктовые и овощные соки, газированные напитки, квас.

Резко ограничиваются жиры и углеводы при достаточном количестве белков (из них $^1/_3$ животного происхождения)

II (расширенный) вариант стола № 5п

II вариант стола № 5п назначается в фазе затухающего обострения и в фазе ремиссии.

Энергетическая ценность рациона составляет 2500–2800 ккал, количество белка — 110–120 г, в том числе животного происхождения; количество жиров — 80 г, углеводов — 300–350 г, поваренной соли — 8–10 г в сутки. Таким образом, диета обогащена белками, что необходимо для синтеза ферментов и их ингибиторов, восполнения белкового дефицита в организме, обеспечения физиологической регенерации и репарации. Количество жиров и углеводов ограничивается (прежде всего за счет легковсасывающихся — мед, варенье, сахар, конфеты).

II вариант стола № 5п — это менее щадящая, физиологическая полноценная диета. Пища готовится на пару или запекается в духовке.

Набор продуктов и блюд примерно тот же, что и при I варианте, но кулинарная обработка менее строгая.

Больному *разрешаются* вегетарианские овощные, крупяные супы; отварное и паровое мясо в виде котлет, фрикаделей, рулетов, бефстроганова; мягкое мясо куском, курица, кролик; рыба нежирных сортов (треска, окунь, судак, щука, сазан и др.) — отварная куском или рубленая; белковый омлет или яйцо всмятку (одно в день); свежий творог натуральный или в виде пудинга; неострые сыры нежирных сортов («российский», «голландский»); нежирная сметана, кефир. Каши из риса, овсяной, гречневой, перловой, пшеничной круп — хорошо разваренные; овощные пюре из картофеля, тыквы, моркови, кабачков, зеленого горошка, свеклы; овощные рагу без капусты и томатов. Запеченные или отварные овощи; яблоки печеные или сырые протертые некислых сортов. Желе, муссы из соков; компоты из сухофруктов или свежих фруктов с мякотью из яблок, груш, абрикосов. Хлеб белый, вчерашней выпечки или подсушенный, несдобное печенье. Масло сливочное (30 г), масло растительное (оливковое, рафинированное подсолнечное — 10–15 г) добавляют в готовые блюда.

Из рациона *исключаются*: мясные, рыбные, костные бульоны, грибы, цельное молоко, мед, варенье, сдобное тесто, кондитерские изделия, шоколад, кофе, какао, мороженое, бобовые (за исключением зеленого горошка), капуста, редис, лук, чеснок, редька, перец, горчица, уксус, кислые фруктовые и овощные соки, газированные напитки, тугоплавкие жиры (говяжий, бараний, свиной), спиртные напитки, пиво, квас.

Лечебный стол № 5п (расширенный вариант) назначается длительно, даже в фазе ремиссии.

Н. А. Скуя (1986) рекомендует при развитии кишечного дисбактериоза, осложняющего течение ХП, добавлять к столу № 5п 100–150 г сырых овощей (моркови, капусты, сельдерея) 2 раза в день, полагая, что растительная клетчатка, содержащая пектин, тормозит активность ферментов поджелудочной железы. Однако при панкреатической недостаточности с поносами и стеатореей «овощная диета» противопоказана.

При выраженном дефиците массы тела и неполноценном рационе больного полезно применение сбалансированной питательной смеси «Нутриэн элементаль» (см. главу «Лечение синдромов нарушенного всасывания и пищеварения»).

Коррекция внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы

Заместительная терапия

Заместительная терапия препаратами, содержащими ферменты поджелудочной железы, назначается больным ХП, который протекает с клиническими признаками внешнесекреторной недостаточности, особенно при явлениях мальдигестии, мальабсорбции и стеатореи, стойкой диареи.

В настоящее время сформировалась точка зрения, согласно которой препараты для фермент-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ной заместительной терапии при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью должны соответствовать следующим требованиям:

- содержать достаточное количество липазы, так как при недостаточности внешнесекреторной функции в первую очередь страдает переваривание жиров, которое осуществляется с помощью липазы (обычно на 1 прием пищи требуется 20000–30000 ЕД липазы);
- иметь оболочку, защищающую ферменты от переваривания желудочным соком (липаза и трипсин, содержащиеся в ферментном препарате, инактивируются в кислой среде желудочного сока — липаза при pH < 4,0, трипсин при pH < 3,0); отсутствие защитной оболочки в препарате может привести к разрушению в желудочном соке 90–92 % липазы;
- содержать в капсулах препарата микрогранулы не > 2 мм в диаметре (при таком размере микрогранулы препарата будут хорошо эвакуироваться из желудка с пищей в двенадцатиперстную кишку);
- не содержать желчных кислот (желчные кислоты стимулируют секрецию поджелудочной железы, что нецелесообразно при обострении хронического панкреатита; кроме того, желчные кислоты стимулируют моторику кишечника и способствуют появлению диареи);
- иметь короткое время растворения оболочки микрогранул или таблеток в тонкой кишке и быстро высвобождать активные ферменты;
- участвовать в полостном пищеварении.

Исходя из вышеизложенного, можно считать, что именно микрокапсулированные и микротаблетированные препараты с наличием кишечнорастворимой оболочки являются современными препаратами для заместительной терапии хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью.

Состав и сравнительная характеристика основных ферментных препаратов представлена в табл. 65.1. В таблицу не включены комбинированные препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы и компоненты желчи.

Ферментные препараты принимают во время еды, проглатывая целиком, запивая водой или фруктовым соком. Суточная доза препарата должна определяться в пересчете на содержащуюся в препарате липазу и зависит от степени недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы — средняя доза для взрослого составляет по липазе 150000 ЕД/сут, что соответствует суточной потребности взрослого человека в липазе. Рассчитанная доза распределяется равномерно на количество приемов пищи в течение суток.

Таблица 65.1. Сравнительная характеристика основных ферментных препаратов

Компоненты препарата	Мезим-форте табл.	Мезим-форте 10000 табл.	Ликреаза капс.	Панзим-форте капс.	Панкреатин, табл. 250 мг
Липаза	3 500 ЕД	10 000 ЕД	12 000 ЕД	3 500 ЕД	4 300 ЕД
Протеазы	250 ЕД	375 ЕД	660 ЕД	250 ЕД	200 ЕД
Амилаза	4 200 ЕД	7 500 ЕД	14 000 ЕД	4 200 ЕД	3 500 ЕД
Прочие					
Компоненты препарата	**Панзистал табл. 212,5 мг**	**Трифермент**	**Солизим табл.**	**Панкреофлат табл.**	**Креон капс. 300 мг**
Липаза	6 000 ЕД	6 ЕД	20000 ЛЕ	6 500 ЕД	8 000 ЕД
Протеазы	300 ЕД	18 ЕД		400 ЕД	450 ЕД
Амилаза	4 500 ЕД	10 ЕД		5 500 ЕД	9000 ЕД
Прочие				Диметикон 50 мг	
Компоненты препарата	**Креон-10000 капс. 150 мг**	**Креон-25000 капс. 300 мг**	**Панцитрат табл.**	**Панкурмен драже**	**Сомилаза табл.**
Липаза	10 000 ЕД	25 000 ЕД	25 000 ЕД	875 МЕ	20 000 ЛЕ
Протеазы	600 ЕД	1 000 ЕД	1 250 ЕД	65 МЕ	
Амилаза	8000 ЕД	18 000 ЕД	22 500 ЕД	1 050 МЕ	0,1363 г
Прочие				Экстракт куркумы 8,5 мг	

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Исходя из средней суточной дозы препаратов по липазе, становится понятным, что наиболее оптимальными для заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы являются препараты *креон-10 000, креон-25 000, панцитрат, мезим-форте-10 000.*

Одним из наиболее эффективных и удобных в применении препаратов заместительной терапии является *креон*. Этот препарат выпускается в капсулах, в которых содержатся микросферы с самим лекарственным веществом. Размер микросфер уменьшен до 1 мм. Капсулы растворяются в желудке, далее мини-микросферы легко эвакуируются с пищей в тонкую кишку, где кишечнорастворимая оболочка разрушается, ферменты высвобождаются из микросфер и проявляют свое действие. Соотношение ферментов, необходимых для пищеварения, в препарате является оптимальным.

И. В. Маев, Ю. Я. Кучерявый (2003) при выборе первоначальной дозы креона рекомендуют учитывать показатели активности эластазы в кале больных.

При умеренно выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы (содержание эластазы в кале 100–199 мкг/г) назначается 2 капсулы креона 10 000 5 раз в день (суточная доза 100000 ЕД), при выраженной экзокринной недостаточности (содежание эластазы в кале менее 100 мкг/г назначают креон 25 000 по 2 капсулы 6 раз в день (суточная доза 150000 ЕД).

К креону близок препарат *панцитрат*.

Панкреофлат представляет интерес в связи с тем, что в состав препарата наряду с панкреатином входит также диметикон, значительно уменьшающий газообразование в кишечнике. 1 таблетка препарата содержит липазы 6500 ЕД, амилазы 5500 ЕД, протеаз — 400 ЕД, диметикона 80 мг. Панкреофлат назначается при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в сочетании с выраженным метеоризмом по 2–4 таблетки с каждым приемом пищи.

Лечение препаратами, содержащими ферменты поджелудочной железы, следует проводить длительно, в течение многих месяцев и лет, практически пожизненно. Критериями эффективности заместительной терапии являются удовлетворительное состояние больного, отсутствие болей, нормализация стула и массы тела, исчезновение стеатореи. После получения клинического эффекта иногда удается снизить дозу ферментного препарата.

Ферментные препараты, содержащие компоненты желчи

Нижеперечисленные ферментные препараты, содержащие компоненты желчи, большей частью не применяются в лечении хронического панкреатита с недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Однако при нетяжелом течении хронического панкреатита, при отсутствии диареи иногда они применяются.

Панзинорм — препарат, состоящий из экстракта слизистой оболочки желудка, экстракта желчи, панкреатина, аминокислоты.

Экстракт слизистой оболочки желудка содержит пепсин и катепсин с высокой протеолитической активностью, а также пептиды, которые содействуют высвобождению гастрина, последующей стимуляции желез желудка и выделению соляной кислоты. Экстракт желчи содержит желчные кислоты, ускоряющие эмульгирование жиров, стимулирующие выделение панкреатической липазы, и протеазы, активирующие липазу поджелудочной железы. Панкреатин содержит ферменты поджелудочной железы.

Панзинорм является двухслойным препаратом. Наружный слой содержит пепсин, катепсин, аминокислоты. Этот слой растворяется в желудке. Внутренний слой является кислотоустойчивым, растворяется в кишечнике, содержит панкреатин и экстракт желчи. Панзинорм обладает заместительным и стимулирующим пищеварение действием. Одна таблетка панзинорма имеет следующую ферментную активность: липаза — 6000 МЕ, трипсин — 450 МЕ, химотрипсин — 1500 МЕ, амилаза — 7500 МЕ.

Препарат принимается по 1–2 таблетки во время еды 3–4 раза в день.

Фестал — комбинированный ферментный препарат, содержащий основные компоненты поджелудочной железы, желчи и гемицеллюлазу. Одна таблетка (драже) фестала содержит 6000 МЕ липазы, 4500 МЕ амилазы, 300 МЕ протеазы, компонентов желчи — 0,25 г, гемицеллюлазы — 0,05 г. Фестал оказывает высокоактивное ферментативное действие — обеспечивает расщепление жиров, белков, углеводов. Гемицеллюлаза способствует расщеплению гемицеллюлозы — основной составной части растительных оболочек, что также улучшает пищеварение, уменьшает брожение и образование газов в кишечнике. Желчь оказывает желчегонное действие. Фестал применяется по 1–3 драже во время еды 3 раза в день. Препарат противопоказан при тяжелых поражениях печени с высоким со-

10 Зак. 3001

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

держанием билирубина, обтурации желчных путей, печеночной коме, прекоме, кишечной непроходимости.

Энзистал — комбинированный пищеварительный препарат, содержащий в 1 драже 192 мг панкреатина, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг экстракта желчи. По составу и механизму действия препарат близок к фесталу, принимается по 1–2 таблетки 3 раза в день во время или после еды.

Дигестал — в 1 драже содержится панкреатина — 200 мг, экстракта желчи крупного рогатого скота — 25 мг, гемицеллюлазы — 50 мг. Препарат оказывает действие, подобное фесталу, назначается по 1–2 драже 3 раза в день во время или после еды. Противопоказания к дигесталу те же, что у фестала.

Котазим-форте — комбинированный препарат, содержащий панкреатин, трипсин, экстракт желчи, желчные кислоты (30 мг), целлюлазу. Препарат оказывает действие, подобное фесталу, принимается по 1 таблетке 3 раза в день во время или после еды.

Меркэнзим — комбинированный препарат, который содержит 400 мг панкреатина, 75 ЕД бромелаинов и 30 мг бычьей желчи. Бромелаины представляют собой концентрированную смесь протеолитических ферментов, экстрагированных из свежих плодов ананаса и его ветвей. Бычья желчь содержит натриевые соли желчных кислот. Препарат двухслойный. Наружную оболочку составляют бромелаины, которые высвобождаются в желудке и проявляют протеолитическое действие. Внутренний слой устойчив к соляной кислоте желудка, поступает в тонкую кишку, где высвобождаются панкреатин и желчь. Бромелаины остаются эффективными в широком диапазоне pH (3–8), и поэтому препарат может назначаться независимо от количества соляной кислоты в желудке.

Меркэнзим способствует полному перевариванию основных пищевых продуктов в желудке и тонкой кишке и поэтому эффективен при панкреатической недостаточности. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды.

Тактика лечения ферментными препаратами для купирования внешнесекреторной панкреатической недостаточности

Ферментные препараты, используемые для коррекции панкреатической недостаточности, не должны снижать pH желудка, стимулировать панкреатическую секрецию и усиливать диарею. Следовательно, препаратами выбора являются те, которые не содержат желчь и экстракты слизистой оболочки желудка (панкреатин, сомилаза, солизим, трифермент и др.).

Предпочтение следует отдавать микрогранулированным препаратам, растворяющимся в тонкой кишке при pH 5,0 и выше, и тем, которые хорошо смешиваются с пищевым химусом (креон, панцитрат).

Доза ферментных препаратов зависит от степени панкреатической недостаточности (при большей степени нужна большая доза препарата) и от содержания в препарате липазы. При поступлении ферментов в тонкую кишку активность их резко падает и уже за связкой Трейтца остаются активными только 22 % трипсина и 8 % липазы. Следовательно, даже при умеренной панкреатической недостаточности возникает дефицит липазы. Для того чтобы обеспечить нормальный процесс пищеварения при ХП с выраженной внешнесекреторной недостаточностью при использовании полноценного питания, надо принимать 20000–30000 ЕД липазы с каждым приемом пищи.

Для нормализации процессов пищеварения требуются большие дозы тех препаратов, в которых содержание липазы низкое или необходимо дополнительно сочетать их, например, с солизимом. Целесообразно сочетать мезим-форте, панкреатин, трифермент с солизимом. В то же время микрогранулированные препараты (креон, панцитрат) содержат большие количества липазы и суточные дозы этих препаратов могут быть небольшими — до 6 капсул в сутки.

Для коррекции креатореи требуются меньшие дозы препаратов, так как секреция панкреатических протеаз длительное время остается сохраненной даже при выраженных структурных изменениях поджелудочной железы. Кроме того, в принятых внутрь ферментных препаратах в первую очередь снижается активность липазы, а затем протеаз.

Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначаются на очень длительное время, часто пожизненно. Дозы их могут быть снижены при соблюдении строгой диеты с ограничением жира и белка и должны увеличиваться при расширении диеты.

При выраженном синдроме мальдигестии у больных ХП не удается стабилизировать пищеварение при приеме даже максимальных доз препаратов (30000 ЕД липазы с каждым приемом пищи). Это может быть связано с дисбактериозом кишечника, глистными инвазиями, преципитацией желчных кислот и инактивацией пре-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

паратов в двенадцатиперстной кишке. Но самой частой причиной является инактивация принимаемых ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого.

Кроме того, снижение pH дуоденального содержимого увеличивает секрецию желчи и панкреатического сока, бедного ферментами и бикарбонатами, что приводит к увеличению объема жидкости в ее просвете и уменьшению концентрации ферментов вследствие их разведения.

Для предупреждения инактивации ферментов рекомендуется назначать их с антацидами (лучше всего с алюминия гидрооксидом) или с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов, а также использовать препараты в защитных оболочках, растворяющихся при pH 4 и выше.

Антациды сохраняют ферменты от разрушения только в том случае, если интрадуоденальный pH окажется выше 4 в течение 90 мин после приема пищи.

Антациды назначают за 15 мин до еды и через 1 ч после еды до прекращения или уменьшения стеатореи.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин) применяются при ХП в сочетании со стеатореей на фоне высокой желудочной секреции, когда стеаторея устойчива к назначению ферментов и антацидов. Важно одновременно лечить дисбактериоз кишечника и применять пре- и пробиотики.

В настоящее время ферментные препараты назначаются не только для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, но и для купирования болевого синдрома при ХП (боль купируется, вероятно, потому, что ферментные препараты по принципу обратной связи создают секреторный покой для поджелудочной железы). Для купирования боли приходится применять препараты в суточной дозе, в 2–3 раза превышающей обычную.

Следует также учесть, что при болевом синдроме лучшими препаратами являются те, которые содержат высокие дозы трипсина и химотрипсина (протеаз), при мальабсорбции — высокие дозы липазы, при болях и мальабсорбции — трипсина и липазы, но не имеют в своем составе химотрипсина.

При тяжелых нарушениях пищеварения и всасывания в кишечнике назначается *парентеральное питание*: внутривенно капельно вводят смеси незаменимых аминокислот (аминасол, альвезин), электролиты, интралипид, поливитамины (см. гл. «Лечение синдромов нарушенного всасывания и пищеварения»).

При развитии внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы (инсулинзависимый сахарный диабет) производится коррекция нарушений углеводного обмена так же, как при сахарном диабете, т. е. назначается лечение диетой № 9 и инсулином.

Стимуляция репаративных процессов в поджелудочной железе

Стимуляция репаративных процессов в поджелудочной железе становится актуальной при длительном воспалении, развитии фиброза и атрофии в поджелудочной железе. К сожалению, этот раздел лечебной программы, несмотря на актуальность, окончательно не разработан, но некоторые лекарственные препараты, стимулирующие репаративные процессы, целесообразно назначать.

Метилурацил — производное пиримидина, обладает анаболической активностью, ускоряет процессы клеточной репарации, применяется по 0,25–0,5 г 3 раза в день в течение 3–4 недель.

Натрия тиосульфат — повышает регенерацию поджелудочной железы, тормозит прогрессирование ХП. Применяется по 5–10 мл 30 % раствора в 150–300 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно 2 раза в день, курс лечения — 10 вливаний.

Калия оротат — калиевая соль оротовой кислоты. Оротовая кислота — предшественник пиримидиновых оснований (нуклеотидов), входящих в состав нуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белков. Калия оротат является веществом анаболического действия и способствует процессам регенерации.

Препарат принимается внутрь за 1 ч до еды или через 4 ч после еды по 0,5–1 г 3 раза в день.

Рибоксин — препарат гипоксантин-рибозида, является предшественником АТФ, стимулирует синтез нуклеотидов, применяется внутрь по 1–2 таблетки (0,2–0,4 г) 3 раза в день в течение месяца.

Кобамамид — кофермент витамина B_{12}, обладает анаболической активностью, применяется внутрь по 0,0005–0,001 г 3 раза в день.

Для стимуляции репаративных процессов можно применять *анаболические стероидные препараты.* Они увеличивают синтез белков, в том числе и в поджелудочной железе. При выраженном синдроме мальабсорбции и мальдигестии, протекающем с истощением, преимущество отдается парентеральным препаратам продленно-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

го действия (*ретаболил* внутримышечно 1 мл 1 раз в 2–4 недели, курс лечения — 3–4 инъекции). Нельзя применять ретаболил при холестазе.

Коррекция иммунологического дисбаланса

При часто рецидивирующем ХП нередко обнаруживается иммунологический дисбаланс, чаще всего в виде снижения функции Т-лимфоцитов, развития аутоиммунных реакций в поджелудочной железе, что способствует хронизации воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Коррекция иммунологического дисбаланса производится после предварительного исследования иммунологического статуса.

Наиболее часто применяются *иммуномодуляторы*: *натрия нуклеинат*— по 0,25 г 4 раза в день в течение 20 дней; *тималин* — 5 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней; *Т-активин* — 1 мл 0,01 % раствора подкожно на ночь в течение 5–7 дней.

Натрия нуклеинат получен из дрожжей, тималин и Т-активин — из вилочковой железы. Эти средства повышают функцию Т-лимфоцитов, фагоцитов, оказывают нормализующее влияние на иммунную систему.

Нормализация желудочной секреции, функции печени, желчевыводящих путей, кишечника

Нормализация функций желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей имеет очень важное значение, так как замедляет прогрессирование хронического панкреатита, уменьшает частоту обострений.

При нарушении функций печени (хронический гепатит, жировой гепатоз) назначаются *гепатопротекторы* (эссенциале, карсил, легалон). Необходимо помнить, что при выраженной активности хронического гепатита нецелесообразны карсил, силибор, а при выраженном холестазе — не назначается эссенциале.

Подробно о гепатопротекторах см. гл. «Лечение хронического гепатита».

Обязательным является тщательное лечение заболеваний желчевыводящих путей, прежде всего хронического холецистита (см. гл. «Лечение хронического некалькулезного холецистита»). Следует помнить, что при наличии выраженных панкреатогенных поносов нецелесообразны желчегонные средства, содержащие желчь, так как диарея будет усиливаться.

Следует детально изучить секреторную функцию желудка и произвести ее коррекцию (см. гл. «Лечение хронического гастрита»).

При дисбактериозе кишечника, осложнившем течение хронического панкреатита, назначаются препараты, подавляющие патогенную кишечную флору, а затем производится реимплантация нормальной кишечной флоры (бифидум-лактобактерином, колибактерином, бактисубтилом) — см. гл. «Лечение дисбактериоза кишечника».

При хроническом нарушении дуоденальной проходимости, дуоденостазе эффективен *церукал* по 10 мг (2 мл) внутримышечно или внутривенно 1–2 раза в день (блокирует рецепторы дофамина, высвобождает ацетилхолин, уменьшает явления дуоденостаза, стимулируя моторику кишечника).

Домперидон (мотилиум) — является селективным антагонистом дофаминовых (D_2) рецепторов, по механизму действия близок к церукалу, нормализует моторику кишечника, применяется по 0,01 г 3–4 раза в день за 30 мин до еды.

В случае выраженной диареи можно рекомендовать прием *кальция карбоната* по 0,5 г 4 раза в день или *имодиума* (лоперамида), который обладает выраженным противопоносным действием, назначается по 0,002–0,004 г 3 раза в день.

Лечение минеральными водами

Применение минеральных вод при ХП является важнейшим лечебным фактором. Положительное влияние на поджелудочную железу оказывают мало- и среднеминерализованные минеральные воды, содержащие гидрокарбонаты, сульфатный ион, двухвалентную серу, кальций, цинк. Это «Славяновская», «Смирновская», «Ессентуки» № 4, «Боржоми». Эти воды оказывают тренирующее и адаптационное влияние на поджелудочную железу. Минеральные воды уменьшают застойные явления в желчных протоках и поджелудочной железе, обеспечивают противовоспалительное действие за счет постоянного оттока секретов, слизи. Имеют значение ощелачивающее действие этих вод на двенадцатиперстную кишку, нормализация моторной функции желудка и эвакуация содержимого желудка.

Минеральные воды применяют внутрь (при температуре 37–40 °С), начиная с $^1/_4$

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

стакана, постепенно доводя дозу на прием до $^1/_2$, а в фазе стойкой ремиссии — до 1 стакана.

Время приема минеральной воды зависит от состояния секреторной функции желудка, наличия или отсутствия заболеваний желчевыводящих путей, а также заболеваний гастродуоденальной системы.

При пониженной секреторной функции желудка минеральную воду принимают за 30 мин до еды, при повышенной — за 1–1,5 ч до еды.

Лечение минеральными водам проводится в течение 3–4 недель.

Физиотерапия

Физиотерапия больных ХП недостаточно разработана и в ряде случаев плохо переносится больными.

Физиотерапия может оказать болеутоляющий эффект и определенное противовоспалительное действие. Некоторые физиотерапевтические методики могут несколько понизить активность протеолитических ферментов и кининовой системы. Как правило, физиолечение применяется в фазе затихания обострения и при болевой форме ХП.

Электродрегинг (протаскивание)

Электродрегинг контрикала

В отличие от обычного электрофореза лекарственных веществ, при электродрегинге фармакопрепарат вводится не с прокладок, а наносится на кожу между раздвоенным электродом, что исключает неизбежные потери его на прокладках. Усиление лечебного эффекта достигается увеличением площади нанесения лекарственного вещества и использованием в качестве растворителя *димексида*, который оказывает противовоспалительное, болеутоляющее действие, улучшает микроциркуляцию и способствует проникновению лекарства в ткани.

Контрикал в дозе 5000 ЕД разводится в 2 мл 50 % раствора димексида, наносится на кожу между раздвоенным электродом-анодом площадью 10×15 см в месте проекции поджелудочной железы со стороны спины; электрод-катод площадью 15×20 см помещается на область печени. Сила тока составляет 10–15 мА, продолжительность процедуры — 15–20 мин, курс лечения — 5–7 дней, ежедневно.

Показания к электродрегингу контрикала: болевая форма ХП с повышенной активностью кининовой системы крови при нормальном или сниженном содержании в крови ингибиторов трипсина.

Под влиянием электродрегинга контрикала купируется боль, исчезают диспептические явления, улучшается общее состояние, снижается уровень свободных кининов и трипсина уже через 2–3 процедуры (Т. Н. Постникова, 1989).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость контрикала, димексида, тяжелые поражения печени, почек, беременность.

Электродрегинг гамма-оксимасляной кислоты из межэлектродного пространства

Показания: умеренно выраженное и затухающее обострение ХП; болевая форма ХП.

Вначале готовится рабочий раствор лекарственного вещества. Для этого 10 мл 20 % ампульного раствора натрия оксибутирата разводят таким же количеством 100 % раствора димексида.

2 мл полученного раствора наносят на кожу больного (в горизонтальном положении) между раздвоенным электродом—анодом, пластины которого располагаются на спине так, чтобы между ними находилась зона проекции поджелудочной железы (верхняя пластина находится на уровне T_{7-8}, нижняя — на уровне L_{3-5}). Площадь гидрофильных пластин (прокладок) анода — 150 см^2 (10×15 см).

Катод площадью 300 см^2 помещают на область печени и желчного пузыря. Сила тока равна 10–15 мА, длительность процедуры — 15–20 мин, курс лечения — 10–15 процедур.

Переменное магнитное поле («Полюс-1»)

Показания: ХП в фазе умеренного и затухающего обострения.

Используется низкочастотное переменное магнитное поле частотой 50 Гц синусоидальной формы в непрерывном режиме, интенсивность воздействия — 17,5 мТл. Длительность процедуры — 20 мин, курс лечения — 15–20 сеансов.

Физиопроцедуры для уменьшения болевого синдрома при ХП

Приведенные в этом разделе физиопроцедуры назначаются на область проекции поджелудоч-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ной железы и оказывают обезболивающий эффект:

Электрофорез 5–10 % раствора новокаина или даларгина — 1 мл (1 мг).

Диадинамические токи (двухтактный волновой ток при переменном режиме работы с периодом 20 с; передний фронт — 3 с, задний — 3 с, расположение электродов поперечное, сила тока — 6–16 мА, продолжительность — 10 мин; курс лечения — 8–10 процедур, через день).

Синусоидальные модулированные токи (глубина модуляции 25–50 %, частота 100 Гц, режим переменный, I и IV род работы по 3 мин каждый; курс лечения — 8–10 процедур, через день).

Дециметровые волны (аппарат «Волна-2», мощность — 40 Вт, продолжительность — 10 мин; курс лечения — 8–10 процедур, через день).

Ультразвуковая терапия (интенсивность — 0.4–0.6 Вт/см², длительность — 5 мин; курс лечения — 8–10 процедур, через день).

Лазерное облучение крови

Длина волны излучения — 0,632 и 0,337 мкм. Используются оптические квантовые генераторы ЛГ-75–1 и ЛГИ-505 в низкоэнергетическом режиме при выходной мощности на торце световода не более 1 мВт. Световод вводят в подключичную вену, время экспозиции — 40 мин, курс лечения — 3–5 облучений.

Бальнеотерапия

В фазе нестойкой и стойкой ремиссии широко применяют бальнеотерапию в виде ванн углекисло-сероводородных, углекисло-радоновых, углекислых, «жемчужных», сульфидных. Ванны принимаются при температуре 36–37 °С, продолжительность — 10–15 мин, курс лечения — 8–10 процедур.

Пелоидотерапия

Пелоидотерапия показана больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью с наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, она улучшает кровообращение в поджелудочной железе, оказывает противовоспалительное и аналгетическое действие.

Особенно хорошо переносится и более эффективна *гальваногрязь* на эпигастральную область (плотность тока — 0,05–0,08 мА/см², температура грязи 38–40 °С, продолжительность — 20 мин, курс лечения — 10–12 процедур, через день). Гальваногрязь показана прежде всего при холецистопанкреатитах, а также при сочетании ХП с хроническим гастритом, дуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, астеновегетативным синдромом.

Следует учесть, что у ряда больных ХП в ранние сроки после обострения (через 1–1,5 месяца) применение грязевых и торфяных аппликаций вызывает стойкое усиление болей. Напротив, через 5–6 месяцев после обострения ХП в комплексную терапию целесообразно включать грязелечение и торфяные аппликации.

Санаторно-курортное лечение

На санаторно-курортное лечение направляются больные в компенсированной стадии вне обострения ХП.

Санаторно-курортное лечение проводится на курортах Ессентуки, Трускавец, Железноводск, Моршин, Джермук, Боржоми, а также в санаториях Республики Беларусь (Нарочь, Речица).

Основными лечебными факторами на курортах являются лечебное питание, минеральные воды, физиотерапевтическое лечение, бальнеотерапия, лечебная физкультура.

Лечебная физкультура имеет большое значение в реабилитации больных ХП. Специально подобранные комплексы ЛФК для больных хроническим панкреатитом способствуют стимуляции обменно-трофических процессов, улучшению кровообращения в органах брюшной полости, ускорению пассажа кишечного содержимого и ликвидации запоров, опорожнению желчного пузыря и повышению общего тонуса организма.

Кроме того, на курорте больным ХП широко проводится *климатолечение*: воздушные ванны, сон на веранде, в фазе стойкой ремиссии купание 20–30 мин при температуре воды 20 °С.

В случае необходимости широко проводится психотерапевтическое воздействие на больных ХП, что обеспечивает их психологическую адаптацию, способствует улучшению состояния.

Хирургическое лечение

В настоящее время хирургическое лечение хронического панкреатита предполагает:

- малоинвазивные методики и эндоскопическое лечение;
- оперативное лечение.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Малоинвазивное эндоскопическое лечение

У больных с билиарной этиологией хронического панкреатита (камни внепеченочных желчных протоков, стеноз большого дуоденального соска, терминального отдела общего желчного протока, резистентная к лечению дисфункция большого дуоденального соска) наиболее часто выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия, при этом для профилактики и лечения холангита нередко устанавливают билиарный стент. При наличии камней в главном панкреатическом протоке часто во время эндоскопической папиллосфинктеротомии удается произвести экстракцию камня.

Если восстановление проходимости терминального отдела общего желчного протока с помощью эндоскопической папиллосфинктеротомии невозможно и имеется выраженная желчная гипертензия, увеличение и напряжение желчного пузыря, выполняется чреспеченочная микрохолецистостомия под контролем УЗИ или лапароскопии. При мягкотканных образованиях большого дуоденального соска, которые могут быть причиной хронического панкреатита, в последние годы стали проводить эндоскопическую резекцию большого дуоденального соска (ампулэктомию).

При наличии камней или развитии стриктур главного панкреатического протока вследствие рубцовых и воспалительных изменений в поджелудочной железе, при эндоскопическом лечении проводят стентирование сроком на 2-6 месяцев. Если же установка стента невозможна, выполняют баллонную дилатацию стриктуры с последующей установкой самодилатирующегося протеза.

Разработаны также эндоскопические методики пункции и дренирования псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ.

Показания к оперативному лечению хронического панкреатита

- Интенсивная боль, не купирующаяся никакими другими способами (виды операций описаны в разделе «Купирование болевого синдрома»);
- кисты и абсцессы поджелудочной железы, которые невозможно лечить эндоскопически;
- стеноз 12-перстной кишки;
- окклюзия селезеночной вены;
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода;
- свищи поджелудочной железы с развитием асцита или плеврального выпота;
- подозрение в отношении развития рака поджелудочной железы;
- не подлежащие эндоскопическому удалению камни желчного пузыря, терминального отдела холедоха или большого дуоденального соска, вызывающие повторные эпизоды обострения хронического панкреатита (производится оперативное удаление камней).

Диспансеризация

Цель диспансеризации — приостановить прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса в поджелудочной железе, предупредить возникновение осложнений и вовлечение в патологический процесс других органов и систем.

Схема диспансерного наблюдения за больными ХП

ХП легкой степени тяжести

Наблюдение осуществляет участковый терапевт, частота осмотров — 2 раза в год.

Объем исследований: общий анализ крови, мочи; амилазурический тест; амилаза, липаза в сыворотке крови; копрограмма 2 раза в год; УЗИ желчевыводящей системы и поджелудочной железы — 1 раз в 2 года.

Профессиональная трудоспособность обычно сохранена. Противопоказан тяжелый физический труд.

Превентивная терапия: диета № 5п. Ферментные препараты (курсами 4—6 недель); нормализующие тонус и перистальтику двенадцатиперстной кишки (реглан, церукал, спазмолитики), по показаниям — желчегонные средства. Физиопроцедуры — электрофорез цинка, новокаина, СМТ. Санаторно-курортное лечение на Кавказских минеральных водах.

ХП средней степени тяжести

Обострения заболевания возникают до 3-5 раз в год.

Наблюдение осуществляет участковый терапевт при консультации гастроэнтеролога, частота осмотров — 3 раза в год.

Объем исследований: общий анализ крови, глюкоза, амилаза, липаза, альдолаза, билирубин,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

трансаминаза в сыворотке крови — не менее 2 раз в год и при обострении. УЗИ поджелудочной железы и желчевыводящей системы — 1 раз в год; при последующем благоприятном компенсированном течении — 1 раз в 3 года. Амилаза в моче, копрограмма. Контроль массы тела.

Нередко необходим перевод на более легкие виды труда и III группу инвалидности.

Превентивная терапия: диета № 5п. Заместительная терапия ферментами. При обострении заболевания — повторные курсы лечения в стационаре, препараты с антиферментной активностью (трасилол, аминокапроновая кислота, пентоксил, метилурацил), спазмо- и холинолитики. При недостаточном питании — анаболики, витаминотерапия, смеси для энтерального питания. При инкреторной недостаточности — ограничение углеводов, лечение инсулином. Санаторно-курортное лечение в местных специализированных санаториях и в санаториях Кавказских минеральных вод в фазе ремиссии.

ХП тяжелой степени с внешне- и/или внутрисекреторной недостаточностью

Характерно прогресирующее течение с обострениями 6-7 раз в год и чаще.

Наблюдение осуществляют участковый терапевт и гастроэнтеролог. Частота осмотров — 4–6 раз в год в зависимости от степени компенсации.

Объем исследований: тот же, что при ХП средней тяжести + анализ суточной мочи на глюкозурию. Консультация эндокринолога, диетолога — по показаниям, часто устанавливается II группа инвалидности.

Превентивная терапия: та же, что при ХП средней тяжести.

Лечение аутоиммунного панкреатита

Аутоиммунный панкреатит — форма хронического панкреатита, характеризующаяся наличием в поджелудочной железе аутоиммунного воспалительного процесса с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией в сочетании с фиброзом, что приводит к нарушению ее функции. В литературе встречаются и другие обозначения данного заболевания: неалкогольный хронический панкреатит с разрушением протоков, лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит с холангитом, хронический склерозирующий панкреатит, псевдотуморозный панкреатит и хронический панкреатит с сужением протоков. В последнее время общепринятым стал термин «аутоиммунный панкреатит».

Термин «Аутоимунный панкреатит» был предложен Yoshida и соавт. в 1995 для обозначения формы хронического панкреатита, которая характеризуется аутоиммунными проявлениями, подтвержденными лабораторными, гистологическими и клиническими данными. За последние годы интерес к аутоиммунному панкреатиту вырос ввиду совершенствования диагностических возможностей за счет использования новых маркеров заболевания и биопсии поджелудочной железы, а также в связи с высокой эффективностью своевременно начатого лечения глюкокортикостероидами.

На долю аутоиммунного панкреатита приходится 5–6% от числа всех пациентов с хроническим панкреатитом. Согласно данным Pearson и соавт. (2003), в Соединенных Штатах по результатам гистологических исследований диагноз аутоиммунного панкреатита был установлен у 11 % пациентов с хроническим панкреатитом. Клинические и биохимические маркеры аутоиммунного процесса удается обнаружить у 40% пациентов с идиопатическим панкреатитом. Аутоиммунный панкреатит в большинстве случаев возникает в возрасте старше 50 лет, встречается как у мужчин, так и у женщин, однако у мужчин почти вдвое чаще.

Этиология и патогенез

Причины развития аутоиммунного панкреатита до конца не изучены. Подобно другим аутоиммунным заболеваниям, аутоиммунный панкреатит часто сочетается с ревматоидным артритом,

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

синдромом Шегрена, неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Обнаружена взаимосвязь аутоиммунного панкреатита с гаплотипами системы HLA DRB1*0405–DQB1*0401. Важными маркерами заболевания являются иммунологические нарушения, включающие гипергаммаглобулинемию, повышенный уровень IgG4 в крови, наличие антител к карбоангидразе II типа и лактоферрину.

В цитоплазме клеток других органов, поражающихся при аутоиммунном панкреатите (включая легкие, билиарный тракт, почечные канальцы) обнаруживается карбоангидраза. По сравнению с другими формами хронического панкреатита, у пациентов с аутоиммунным панкреатитом в периферической крови обнаруживается большее число $CD4^+$ Т-лимфоцитов, которые выделяют значительное количество гамма-интерферона.

Патоморфология

При аутоиммунном панкреатите поджелудочная железа диффузно уплотнена. У части больных в поджелудочной железе обнаруживается очаговое образование. Характерным гистологическим признаком заболевания является циркулярная перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Иногда обнаруживаются перидуктальные гранулемы из эпителиоидных клеток без некротических изменений. В основном лимфоциты в инфильтрате представлены CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитами и небольшим количеством В-лимфоцитов. Междольковые перегородки утолщены за счет пролиферации миофибробластов и инфильтрированы лимфоцитами и плазматическими клетками.

При аутоиммунном панкреатите с системными проявлениями в патологический процесс часто вовлечены желчный пузырь, желчные протоки, почки, легкие и слюнные железы — характерен плотный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, сопровождающийся пролиферацией миофибробластов. При этом в поджелудочной железе и в экстрапанкреатических инфильтратах обнаруживаются IgG4-положительные плазмоциты. Локальная инфильтрация желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки выявляется эндоскопически и подтверждается гистологическим исследованием.

Клинические проявления

При аутоиммунном панкреатите пациенты предъявляют разнообразные жалобы, однако интенсивные боли в животе и приступы острого панкреатита бывают редко. У 63% пациентов обнаруживается желтуха, 35% жалуются на боли в животе. Иногда пациенты предъявляют жалобы со стороны других внутренних органов. Большинство симптомов аутоиммунного панкреатита исчезают после кортикостероидной терапии.

При аутоиммунном панкреатите часто (у 17% больных) одновременно обнаруживается неспецифический язвенный колит, болезнь Крона диагностируется реже. Аутоиммунный процесс также можно заподозрить при выявлении диффузного сужения или протяженных сегментарных стриктур интрапанкреатической части общего желчного протока. Лентовидные стриктуры или локальные поражения с четкообразным расширением протоковой системы и эффектом обрезанного дерева более характерны для первичного склерозирующего холангита. Эти различия имеют важное клиническое значение, так как стриктуры желчных протоков, обусловленные аутоиммунным панкреатитом, эффективно поддаются стероидной терапии в отличие от стриктур, связанных с первичным склерозирующим холангитом.

Внепанкреатические проявления аутоиммунного панкреатита могут включать изменения со стороны легких и почек. Поражение легких может характеризоваться отдельными или сливающимися узлами, инфильтратами и увеличением легочных лимфатических узлов. Почечными проявлениями аутоиммунного панкреатита могут быть умеренная почечная недостаточность или поражение почечной ткани, выявляемое при компьютерной томографии (КТ). Микроскопические изменения характеризуются лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с большим содержанием IgG4-положительных плазматических клеток.

Инструментальные методы

Классическими признаками аутоиммунного панкреатита при компьютерной томографии являются диффузное поражение поджелудочной железы с увеличением ее размеров и колбасообразной формой с гомогенной структурой, небольшим увеличением плотности и периферическим ободком пониженной плотности (симптом «гало»). Часто наблюдается потеря дольчатой структуры. Обычно отмечается минимальная толщина слоя перипанкреатической жировой клетчатки. При длительном течении аутоиммунного панкреатита почти всегда наблюдается атрофия хвоста поджелудочной железы.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Также характерно умеренное увеличение регионарных лимфатических узлов. Локальное поражение обычно отмечается в головке поджелудочной железы и характеризуется очаговым образованием, плотность которого снижена или такая же, как и у окружающей ткани поджелудочной железы. Поэтому выявление локальной формы аутоиммунного панкреатита и проведение дифференциальной диагностики с раком поджелудочной железы при использовании одной лишь КТ может оказаться весьма сложной задачей. Надежным диагностическим признаком аутоиммунного панкреатита является обнаружение диффузного сужения главного панкреатического протока. Локальные поражения легких, почек, парааортальной клетчатки, описанные как «воспалительные псевдоопухоли», исчезают после лечения кортикостероидами. На КТ положительный эффект кортикостероидов проявляется уменьшением размеров железы, исчезновением или уменьшением перипанкреатического гиподенсного ободка. Также могут уменьшаться или полностью исчезать стриктуры панкреатического и желчных протоков. Морфологические изменения могут наблюдаться уже через 1–2 недели после начала стероидной терапии.

Характерным признаком аутоиммунного панкреатита при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (РПХГ) является локальное, диффузное или сегментарное сужение главного панкреатического протока и исчезновение ветвей, отходящих под прямым углом. Участок главного панкреатического протока, расположенный непосредственно выше стриктуры, расширен незначительно. Другим типичным признаком при РХПГ является сужение интрапанкреатического участка общего желчного протока, неравномерное сужение внепеченочных желчных протоков и, реже, расширение внутрипеченочных желчных протоков.

Ввиду возможности детальной визуализации железы и контроля за проведением тонкоигольной аспирационной биопсии, эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) является важным методом диагностики аутоиммунного панкреатита и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями поджелудочной железы. Чаще всего при эндоскопическом УЗИ обнаруживается диффузное или локальное увеличение поджелудочной железы, диффузная гипоэхогенность ее паренхимы, аналогично с трансабдоминальным УЗИ. Тонкоигольная аспирационная биопсия поджелудочной железы, проводимая под контролем эндоскопического УЗИ, или традиционная биопсия могут использоваться для постановки цитологического и гистологического диагноза аутоиммунного панкреатита, однако такой подход для получения ткани для исследования не был изучен в масштабных исследованиях.

Значение трансабдоминального УЗИ и магнитнорезонансной томографии (МРТ) в диагностике аутоиммунного панкреатита до конца не определено. По данным одного лишь УЗИ поджелудочной железы аутоиммунный панкреатит диагностировать затруднительно. Тем более ультразвуковая картина аутоиммунного панкреатита может быть сходной с другими формами острого и хронического панкреатита. Применение кортикостероидной терапии приводит к уменьшению размеров поджелудочной железы и нормализации ее сосудистого рисунка. Диффузное увеличение поджелудочной железы по данным МРТ и магнитнорезонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) — характерная находка у пациентов с аутоиммунным панкреатитом. Как и на КТ, на МРТ может определяться периферический гиподенсный ободок. Кроме того, на МРХПГ можно выявить диффузные изменения, укорочение, сужение и стриктуры главного панкреатического протока.

Диагностические критерии

Японским панкреатическим обществом (Japan Pancreas Society) был предложен ряд диагностических критериев аутоиммунного панкреатита (табл. 65.2), отличающих его от других форм хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Критерии базируются на сочетании данных визуализации, результатов лабораторных анализов и гистологического исследования. Соответствующая клиническая картина, характерные данные КТ, изменения при лабораторных и гистологических исследованиях позволяют установить диагноз аутоиммунного панкреатита и начать кортикостероидную терапию.

Золотым стандартом в диагностике аутоиммунного панкреатита остается обнаружение перидуктальной лимфоплазмоцитарной инфильтрации и фиброза при гистологическом исследовании. Однако, подобные находки также могут обнаруживаться и у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом. Согласно критериям Японского панкреатического общества, для установления диагноза аутоиммунного панкреатита гистологических доказательств не требуется. Без лапаротомии получение образца ткани поджелудочной железы затруднительно. Кроме того, в связи со случайным распределе-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

нием очагов, результат биопсии может быть ложноотрицательным. В связи с этим, роль гистологического исследования ткани поджелудочной железы у пациентов с подозрением на аутоиммунный панкреатит в большей степени состоит в исключении других заболеваний (например, рака), чем в подтверждении диагноза аутоиммунного панкреатита. В 2006 г. специалистами из клиники Мейо было предложено включить в число диагностических критериев аутоиммунного панкреатита быстрый положительный ответ на глюкокортикостероидную терапию.

Тактика обследования и лечение

Чаще всего аутоиммунный панкреатит начинают подозревать, когда при визуализационном исследовании обнаруживаются явные признаки заболевания. При подозрении на аутоиммунный панкреатит в первую очередь должны быть исключены хронический алкогольный панкреатит и рак поджелудочной железы. Диагноз аутоиммунного панкреатита с большой уверенностью можно предположить при обнаружении с помощью УЗИ, КТ или МРТ диффузного увеличения поджелудочной железы в сочетании с сужением панкреатического протока на большом протяжении по данным ЭРХП.

Следующим этапом диагностики должно быть лабораторное обследование. Повышенное содержание IgG в сыворотки крови или наличие аутоантител является характерным признаком заболевания, в то время как обнаружение повышенного содержания в сыворотке IgG4 почти наверняка свидетельствует о наличии аутоиммунного панкреатита. Типичные данные визуализации в сочетании с характерными изменениями лабораторных анализов являются основанием для начала глюкокортикостероидной терапии.

Если с помощью метода визуализации выявлено очаговое образование, основной задачей является исключение рака поджелудочной железы. При аутоиммунном панкреатите может обнаруживаться похожая на аденокарциному опухоль в головке поджелудочной железы. Диагноз аутоиммунного панкреатита следует предположить у пациентов с характерными изменениями лабораторных анализов и указаниями на аутоиммунные заболевания в анамнезе. У таких

Таблица 65.2. Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита (Japan Pancreas Society, 2002, с изм.)

Признаки при применении визуализирующих методов (требуется хотя бы один)		**Иммунологические и гистологические признаки (требуется хотя бы один)**		
КТ	**ЭРХП или МРХП**	**Иммунологическое исследование**	**Панкреато-билиарное гистологическое исследование**	**Гистологическое исследование других органов**
Диффузное увеличение поджелудочной железы	Сегментарное сужение панкреатического протока	Повышенное содержание в сыворотке IgG4	Перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация или фиброз	Тубулоинтерстициальный нефрит с отложением иммунных депозитов в базальную мембрану канальцев
Периферический ободок (гало) пониженной плотности по контуру железы	Очаговое сужение панкреатического протока	Повышенное содержание в сыворотке IgG или гамма-глобулинов	Облитерирующий флебит печеночных и панкреатических вен	Лимфоплазмацитарная инфильтрация в интерстиции легких с IgG4-позитивными плазматическими клетками
Очаговое образование сниженной плотности в головке поджелудочной железы	Диффузное сужение панкреатического протока	Наличие антител к лактоферрину, карбоангидразе II, гладкомышечным клеткам или антинуклеарных АТ	Наличие в тканевых инфильтратах IgG4-позитивных плазматических клеток	Хроническое воспаление слюнных желез с обнаружением в инфильтрате IgG4-позитивных плазматических клеток

Примечание: КТ — компьютерная томография, ЭРХП — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, МРХП — магнитнорезонансная холангиопанкреатография.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

больных может быть рекомендована как можно более ранняя тонкоигольная аспирационная биопсия очагового образования, особенно при возможности проведения хирургического лечения. Так как патоморфологическое подтверждение диагноза аутоиммунного панкреатита затруднительно, в качестве диагностического теста может быть использована глюкокортикостероидная терапия (у пациентов с клиническими и лабораторными данными в пользу аутоиммунного панкреатита). Для мониторинга изменений очагового образования у таких больных используют методы визуализации каждые 2–4 недели после начала терапии. В связи с тем, что злокачественная опухоль также может уменьшаться при лечении кортикостероидами, только полное исчезновение очагового образования подтверждает диагноз аутоиммунного панкреатита. Если клиническое течение, лабораторные данные, патоморфологические исследования не подтверждают диагноз аутоиммунного панкреатита, или пробная глюкокортикостероидная терапия не привела к исчезновению образования поджелудочной железы, показана его хирургическая биопсия.

Для подтверждения диагноза во время операции берутся образцы ткани поджелудочной железы и других органов: печени, желчных протоков, желчного пузыря. При получении гистологического подтверждения аутоиммунного процесса, диагноз может быть установлен и при отсутствии лабораторных признаков. Диагностическое оперативное вмешательство позволяет также исключить возможность рака поджелудочной железы.

После установления диагноза аутоиммунного панкреатита на основании данных визуализирующего, лабораторного и гистологического исследований должен быть назначен курс глюкокортикостероидной терапии. Следует иметь в виду,

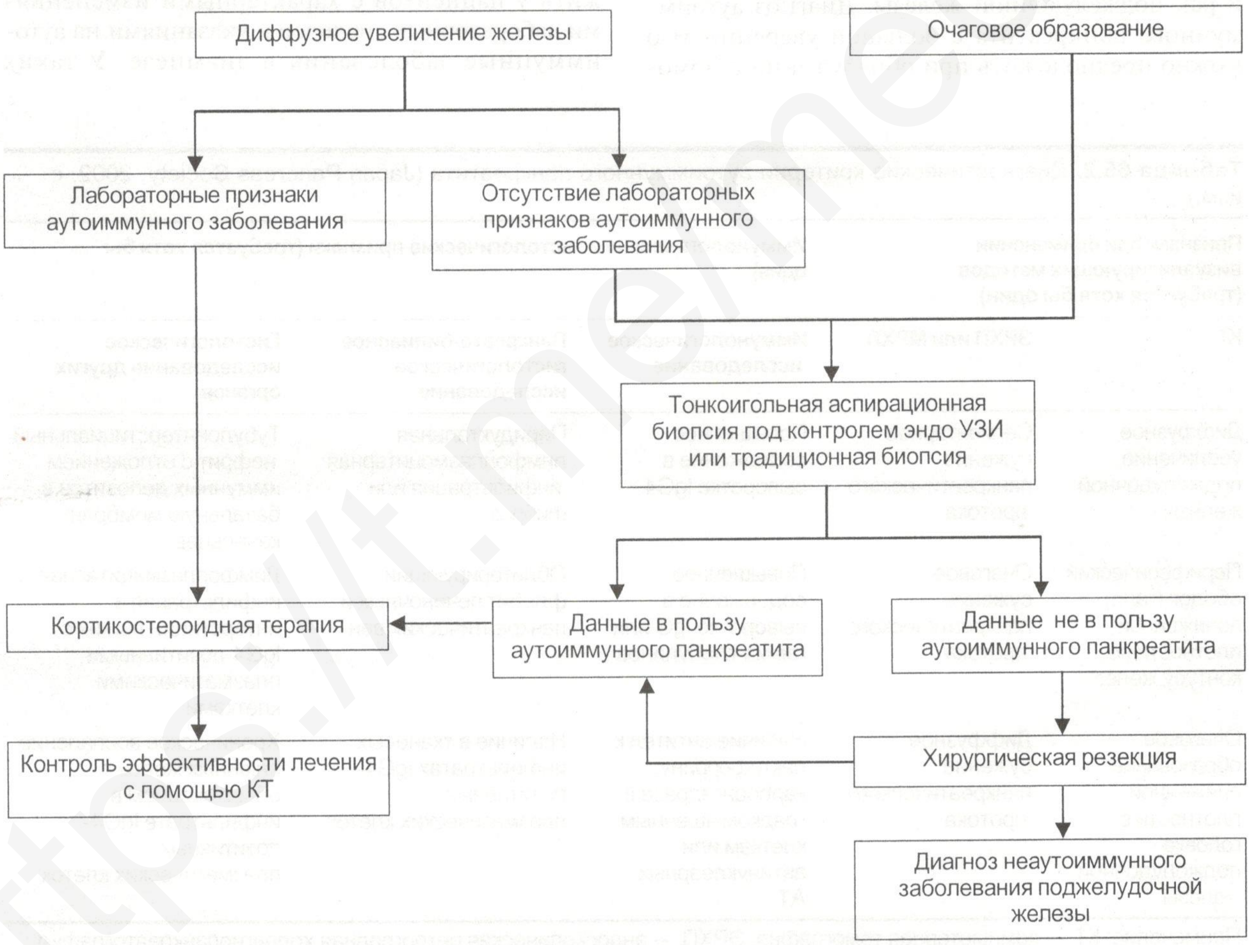


Рис. 65.2. Алгоритм диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита (Finkelberg и соавт, 2006).

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

что глюкокортикостероидная терапия не является обязательной, т. к. сообщалось о спонтанном исчезновении очаговых образований поджелудочной железы, стриктур протоков и желтухи. Начальная доза преднизолона должна составлять 40 мг в день в течение одной недели с постепенным снижением ежедневной дозы на 5 мг в неделю. Эффект глюкокортикостероидной терапии обычно проявляется быстро. В течение первых 2–4 недель для динамического контроля за эффектом лечения должна использоваться КТ. При кортикостероидной терапии улучшаются лабораторные показатели (снижается уровень IgG4, уменьшается гипергаммаглобулинемия, исчезают аутоантитела). Обструкция внепеченочных желчных путей под влиянием терапии также уменьшается. Недостаточный эффект кортикостероидов заставляет исключать рак поджелудочной железы или другие формы хронического панкреатита. Хотя большинство пациентов с аутоиммунным панкреатитом реагируют на лечение стероидами в течение нескольких недель, небольшая часть больных нуждается в поддерживающем лечении преднизолоном (5–10 мг в день). Вопрос о применении иммунодепрессантов в лечении аутоиммунного панкреатита окончательно не решен.

Алгоритм диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита представлен на рис. 65.2

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Современная номенклатура диет в Российской Федерации

До 2003 г. лечебное питание в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) строилось по нозологическому принципу в виде диетических рационов питания, разработанных Институтом питания РАМН применительно к каждому конкретному заболеванию, которые обозначались номерами от 1 до 15 (номерная система диет М. И. Певзнера). К тому времени было разработано около 60 вариантов диет, включающих в себя основные 15 и их модификации. Однако при всем разнообразии нозологии на практике применялись в основном пять вариантов диет — 1, 5, 7, 9 и 15.

В соответствии с приказом № 330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» введена новая номенклатура диет (система стандартных диет), которая строится по принципу химического состава и объединяет ранее применявшиеся диеты номерной системы (№ 1–15). Приложения к приказу включают в себя:

- положение об организации деятельности врача-диетолога;
- положение об организации деятельности медицинской диетсестры;
- положение о совете по лечебному питанию в лечебно-профилактических учреждениях;
- инструкцию по организации лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях;
- инструкцию по организации энтерального питания в лечебно-профилактических учреждениях.

В инструкции по организации лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях представлены рекомендуемые для внедрения в ЛПУ стандартные диеты, которые различаются по количественному и качественному составу основных пищевых веществ и микронутриентов, энергетической ценности, технологии приготовления диетических блюд и среднесуточному набору продуктов и включают пять вариантов стандартных диет: основной вариант диеты (ОВД), диету с механическим и химическим щажением (ЩД), высокобелковую диету (ВБД), низкобелковую диету (НБД), низкокалорийную диету (НКД). Далее дана более подробная характеристика диет.

ОВД. *Показания к применению:*

- хронический гастрит в стадии ремиссии; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии; хронические заболевания кишечника с преобладанием синдрома раздраженного кишечника с преимущественными запорами; острый холецистит и острый гепатит в стадии выздоровления; хронический гепатит с нерезко выраженными признаками функциональной недостаточности печени; хронический холецистит и желчнокаменная болезнь; подагра, мочекислый диатез, нефролитиаз, гиперурикемия, фосфатурия; сахарный диабет 2-го типа без сопутствующей избыточной массы тела или ожирения; заболевания сердечно-сосудистой системы с нерезким нарушением кровообращения, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз венечных артерий сердца, мозговых, периферических сосудов; острые инфекционные заболевания; лихорадочные состояния.

Общая характеристика, кулинарная обработка:

- диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная витаминами, минеральными веществами, растительной клетчаткой (овощи, фрукты); белки 85–90 г, в том числе животные 40–45 г; жиры общие 70–80 г., в том числе растительные 25— 30 г; углеводы общие 300–330 г, в том числе моно- и дисахариды 30–40 г; энергетическая ценность 2170— 2400 ккал;
- при назначении диеты больным сахарным диабетом рафинированные углеводы (сахар) исключают;
- ограничивают азотистые экстрактивные вещества, поваренную соль (6–8 г/день), продукты, богатые эфирными маслами, исключают острые приправы, шпинат, щавель, копчености. Блюда готовят в отварном виде или на пару, запеченные. Температура горячих блюд не более 60–65°С, холодных блюд не ниже 15°С. Свободная жидкость 1,5–2 л;
- ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

ЩД. *Показания к применению:*

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и нестой-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

кой ремиссии; острый гастрит; хронический гастрит с сохраненной и высокой кислотностью в стадии нерезкого обострения; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нарушение функции жевательного аппарата;
- острый панкреатит, стадия затухающего обострения; выраженное обострение хронического панкреатита;
- в периоде выздоровления после острых инфекций; после операций (не на внутренних органах).

Общая характеристика, кулинарная обработка:
- диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная витаминами, минеральными веществами, с умеренным ограничением химических и механических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата желудочно-кишечного тракта; белки 85–90 г, в том числе животные 40–45 г; жиры общие 70–80 г, в том числе растительные 25–30 г; углеводы общие 300–350 г, в том числе моно- и дисахариды 50–60 г; энергетическая ценность 2170–2400 ккал;
- ограничивают потребление поваренной соли (6– 8 г/день);
- блюда готовят в отварном виде или на пару, протертые и не протертые;
- температура пищи от 15 до 60–65°С.
- свободная жидкость 1,5–2 л;
- ритм питания дробный, 5–6 раз в день.

ВБД. *Показания к применению:*
- после резекции желудка через 2–4 мес по поводу язвенной болезни при наличии демпинг-синдрома, холецистита, гепатита;
- хронический энтерит при наличии выраженного нарушения функционального состояния пищеварительных органов;
- глютеновая энтеропатия, целиакия;
- хронический панкреатит в стадии ремиссии;
- хронический гломерулонефрит нефротического типа в стадии затухающего обострения без нарушений азотовыделительной функции почек;
- сахарный диабет 1-го или 2-го типа без сопутствующего ожирения и нарушений азотовыделительной функции почек;
- ревматизм с малой степенью активности процесса при затяжном течении болезни без нарушения кровообращения; ревматизм в стадии затухающего обострения;
- туберкулез легких;
- нагноительные процессы;
- малокровие различной этиологии;
- ожоговая болезнь.

Общая характеристика, кулинарная обработка: диета с повышенным содержанием белка, нормальным количеством жиров, сложных углеводов и ограничением легкоусвояемых углеводов;
- белки 110–120 г, в том числе животные 45–50 г;. жиры общие 80–90 г, в том числе растительные 30 г; углеводы общие 250–350 г, в том числе моно- и дисахариды 30–40 г; энергетическая ценность 2080–2690 ккал;
- при назначении диеты больным сахарным диабетом и после резекции желудка с демпинг-синдромом рафинированные углеводы (сахар) исключают;
- ограничивают поваренную соль (6–8 г/день), химические и механические раздражители желудка, желчевыводящих путей. Блюда готовят в отварном, тушеном, запеченном, протертом и не протертом виде, на пару;
- температура пищи от 15 до 60–65°С;
- свободная жидкость 1,5–2 л;
- ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

НБД. *Показания к применению:*
- хронический гломерулонефрит с резко и умеренно выраженным нарушением азотовыделительной функции почек, выраженной и умеренно выраженной азотемией.

Общая характеристика, кулинарная обработка:
- диета с ограничением белка до 0,8 г или 0,6 г или 0,3 г/кг идеальной массы тела (до 60, 40 или 20 г/день), с резким ограничением поваренной соли (1,5–3 г/день) и жидкости (0,8–1 л);
- белки 20–60 г, в том числе животные 15–30 г; жиры общие 80–90 г, в том числе растительные 20–30 г; углеводы общие 350–400 г, в том числе моно- и дисахариды 50–100 г; энергетическая ценность 2120–2650 ккал;
- исключают азотистые экстрактивные вещества, алкоголь, какао, шоколад, кофе, соленые закуски;
- в диету вводят блюда из саго, безбелковый хлеб, пюре, муссы из набухающего крахмала;
- блюда готовят без соли, в отварном виде, на пару, не протертые;
- рацион обогащают витаминами, минеральными веществами. Свободная жидкость 0,8–1 л;
- ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

НКД. *Показания к применению:*
- различная степень алиментарного ожирения при отсутствии выраженных осложнений со стороны органов пищеварения, кровообращения и других заболеваний, требующих специальных режимов питания;

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

- сахарный диабет 2-го типа с ожирением;
- сердечно-сосудистые заболевания при наличии избыточной массы тела и ожирения.

Общая характеристика, кулинарная обработка:

- диета с умеренным ограничением энергетической ценности (до 1340—1550 ккал/день) преимущественно за счет жиров и углеводов;
- белки 70—80 г, в том числе животные 40 г; жиры общие 60—70 г, в том числе растительные 25 г; углеводы общие 130—150 г; энергетическая ценность 1340— 1550 ккал;
- исключают простые сахара, ограничивают животные жиры, поваренную соль (3—5 г/день);
- включают растительные жиры, пищевые волокна (сырые овощи, фрукты, пищевые отруби);
- ограничивают прием жидкости, свободная жидкость 0,8—1,5 л;
- пищу готовят в отварном виде или на пару, без соли.
- ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Таким образом, современная система диет построена по метаболическому принципу, основанному на модификации химического состава, энергетической ценности рациона, а также с учетом способа кулинарной обработки пищи. С учетом классификации нарушений питания (белково-энергетическая недостаточность, избыточное питание), основную модификацию химического состава рациона осуществляют по белковому компоненту и энергетической ценности рациона. Содержание жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ соответствует рекомендациям по их оптимальному поступлению.

При расчете энергетической ценности суточных наборов продуктов, входящих в состав рационов диет 1—15 номерной системы и применявшихся до 2003 г. в ЛПУ, была выявлена средняя калорийность, равная 2800—3000 ккал. В то же время известно, что энергозатраты больных, находящихся в стационаре на постельном, палатном и общем режимах, составляют от 1400 до 2400 ккал/сут.

Учитывая усредненную энергетическую потребность стационарных больных, рекомендуемые приказом № 330 уровни потребления энергии составляют от 1340 ккал/день (низкокалорийная диета) до 2690 ккал/день (высокобелковая диета), в соответствии с которыми рассчитаны оптимальные размеры суточного потребления продуктов для больных, находящихся на стационарном лечении в ЛПУ.

Номерная система, построенная по нозологическому принципу, была удобной для коллективного, а не индивидуализированного питания. В современной диетологии система диет по Певзнеру считается устаревшей, так как она рассчитана в основном на обобщенную модель болезни, а не на больного, у которого может быть несколько недугов, не говоря уже об особенностях человека и его организма. Больной часто не «вписывается» в схематическую модель болезни, поэтому номер диеты, предназначенной для лечения этой болезни, ему не подходит.

Согласно приказу Минздрава России № 330 от 05.08.2003 г. ранее применявшиеся диеты номерной системы (№ 1—15) объединяются или включаются в систему стандартных диет, которые назначают при различных заболеваниях в зависимости от стадии и степени тяжести или осложнений со стороны органов и систем (Табл. 1)

Таблица 1. Новая номенклатура диет (система стандартных диет)

Вариант стандартных диет	Обозначение стандартных диет в документации пищеблока	Ранее применяемые диеты номерной системы
Основной вариант стандартной диеты	ОВД	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15
С механическим и химическим щажением (щадящая диета)	ЩД	1б, 4б, 4в, 5п (I вариант)
С повышенным количеством белка (высокобелковая диета)	ВБД	4э, 4аг, 5п (II вариант), 7в, 7 г, 9б, 10б, 11, R-I, R-II
С пониженным количеством белка (низкобелковая диета)	НБД	7б, 7а
С пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)	НКД	8, 8а, 8о, 9а, 10 с

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Таблица 2. Среднесуточный набор продуктов в лечебно-профилактических учреждениях на одного больного

Продукт	Количество продуктов, г									
	ОВД, ЩД		нкд		ВБД		ВБД (т)		(НБД)	
	брутто	нетто	брутто	нетто	брутто	нетто	брутто	нетто	брутто	нетто
Хлеб ржаной (отрубной)	150	150	100	100	150	150	150	150	100	100
Хлеб пшеничный	150	150	—	—	200	200	200	200	150	150
Мука пшеничная	10	10	5	5	10	10	50	50	15	15
Крахмал картофельный	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Макароны, вермишель	20	20	—	—	20	20	25	25	30	30
Крупы (гречневая, овсяная, манная, пшенная, перловая, пшеничная, рис), бобовые (горох, фасоль, чечевица и др.)	45	45	10	10	53	53	75	75	45	4
Картофель:										
с 1 сентября по 31 октября	266	200	66,5	50	400	300	400	300	400	300
с 1 ноября по 31 декабря	286	200	71,5	50	428	300	428	300	428	300
с 1 января по 28—29 февраля	308	200	77	50	461	300	461	300	461	300
с 1 марта	334	200	83,5	50	500	300	500	300	500	300
Другие овощи	505	400	609	500	505	400	625,4	500	505	400
В том числе:										
капуста белокочанная	250	200	276	230	250	200	275	220	250	200
морковь до 1 января	75	60	93,7	75	75	60	125	100	75	60
свекла до 1 января	69	55	87,5	70	69	55	94	75	69	55
лук репчатый	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20
лук зеленый	18,8	15	18,8	15	18,8	15	18,8	15	18,8	15
петрушка, укроп	20	15	20	15	20	15	20	15	20	15
огурцы, помидоры свежие парниковые	10,2	10	51	50	10,2	10	30,6	30	10,2	10
горошек зеленый, кукуруза консервированные	38	25	38	25	38	25	38	25	38	25
Фрукты свежие	150	150	300	300	200	200	250	250	200	200
Сухофрукты (компот, изюм, чернослив, курага)	26	20	26	20	26	20	26	20	26	20
Шиповник сушеный	20	20	20	20	20	20	15	15	20	20
Соки фруктовые, овощные	100	100	300	300	100	100	200	200	200	200
Говядина (категория)	142 (II)	100 (II)	142 (II)	100 (II)	213 (II)	150 (II)	176,5 (вырезка)	150 (вырезка)	71 (II)	50 (I)
Куры, I категория	29	20	29	20	29	20	28,6	20	15,3	15
Колбаса вареная (диабетическая, диетическая, докторская), ветчина, сосиски, сардельки	10	10			10	10	15,6	15		
Рыба свежая неразделанная	105	60	105	60	140	80	—	—	—	—
Рыба соленая (нерыбные продукты моря	21	10	21	10	42	20	—	—	—	—
Рыба свежая неразделанная, нерыбные продукты							175	100		

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Продолжение табл. 2

Продукт	Количество продуктов, г									
	ОВД, ЩД		нкд		ВБД		ВБД (т)		(НБД)	
	брутто	нетто	брутто	нетто	брутто	нетто	брутто	нетто	брутто	нетто
Творог	35,7	35	35,7	61	60	35	81,5	80	15,3	15
Сметана, сливки	15	15	10	10	15	15	25	25	15	15
Сыр	16	15	16	15	16	15	16	15	—	—
Яйцо куриное, шт.	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	0,25	0,25
Кефир, йогурт, ряженка, ацидофилин простокваша	103,5	100	103,5	100	103,5	100	207	200	103,5	100
Молоко	211	200	211	200	211	200	317	300	105,5	100
Масло сливочное	30	30	10	10	30	30	40	40	40	40
Масло растительное	20	20	25	25	25	25	25	25	30	30
Сахар, варенье, печенье, кондитерские изделия»	50	50			50	50	50	50	50	50
Чай	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Кофе, какао	1	1	1	1	1	1	1	1	—	—
Желатин	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Дрожжи прессованные	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Соль	6	6	4	4	6	6	6	6	2-3	2-3
Томат-паста, томат-пюре	3	3	5	5	5	5	5	5	5	5
Соевый текстурат	—	—	—	—	10	10	—	—	—	—

Современная номенклатура диет в Республике Беларусь

(Приложение 1 к Инструкции об организации диетического питания в государственных организациях здравоохранения, Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 135 от 29.08.2008 г.)

Перечень стандартных диет

Базовый рацион – ДИЕТА Б

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Физиологически полноценный рацион питания, энергетическая ценность, содержание белков, жиров и углеводов соответствуют нормам питания для здорового человека, не занятого физическим трудом. Из пищи исключают наиболее трудно перевариваемые и острые блюда.

Цель назначения.

Обеспечение физиологически полноценным питанием.

Основные показания к назначению.

Заболевания и состояния, не требующие специальных лечебных диет.

Химический состав и энергетическая ценность.

Белки — 90–95 г (55 % — животные).
Жиры-100–105 г.
Углеводы — 400 г.
Калорийность — 2800–2900 ккал.
Свободная жидкость — 1,5–2,0 л.
Хлорид натрия — 15 г.

Основные способы приготовления.

Пища готовится в отварном, паровом или запеченном виде.

Режим питания.

Дробный, 4–5 раз в день.

Близкий аналог номерной системы.

Диета 15*.

**Для родильных отделений базовый рацион (Б/р) готовится на основе норм среднесуточного набора продуктов питания для одного больного в родильных отделениях, утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 января 2003 г. № 2.*

https://t.me/medknigi

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ДИЕТА П

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Физиологически полноценный рацион с механическим, химическим и термическим щажением органов пищеварения. Принцип щажения достигается исключением продуктов, обладающих сильным сокогонным действием, содержащих экстрактивные вещества, специи, грубую клетчатку.

Цель назначения.

Создание благоприятных условий для нормализации нарушенных функций органов пищеварения.

Основные показания к назначению.

Острые и обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы.

Химический состав и энергетическая ценность

Белки — 90–100 г (60 % — животные).
Жиры — 80–90 (30 % — растительные).
Углеводы — 400–450 г (70–80 г сахара).
Калорийность — 2800–2900 ккал\
Свободная жидкость — 1,5–2,0 л.
Хлорид натрия — 10 г.

Основные способы приготовления.

Пища готовится в отварном, паровом или запеченном виде.

Режим питания.

Дробный, 4–6 раз в день.

Близкий аналог номерной системы.

Диета 5*.

**При нарушениях актов жевания и глотания, коматозном состоянии после операций на челюстно-лицевой, шейной областях рацион диеты П может готовиться в жидком (протертом) виде (П/п) либо заменяться энтеральным питанием.*

ДИЕТА О

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Низкокалорийный, малообъемный рацион с минимальным содержанием белков, жиров и углеводов, с соблюдением принципов механического, химического и физического щажения.

Цель назначения.

Обеспечение организма минимальным количеством питательных веществ.

Основные показания к назначению.

Послеоперационный период (первые дни после операций на органах брюшной полости, урологических, гинекологических операций).

Химический состав и энергетическая ценность.

Белки-5–10 г.
Жиры-15–20 г.
Углеводы — 150–200 г.
Калорийность — 800–1020 ккал.
Свободная жидкость — 2–2,2 л.
Хлорид натрия — 1–2 г.

Основные способы приготовления.

Пища готовится жидкой или желеобразной консистенции.

Режим питания.

Дробный, 7–8 раз в день, не более 200 г на один прием.

Характеристика продуктов и способов приготовления блюд.

Слабый обезжиренный мясной бульон, слизистые отвары с добавлением (сливок, фруктово-ягодный кисель, желе, отвар шиповника.

Близкий аналог номерной системы диет.

Диета О*.

**Диету О возможно заменять энтеральным питанием.*

ДИЕТА Н

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Рацион с ограничением хлорида натрия и жидкости. Ограничиваются продукты, богатые экстрактивными веществами, эфирными маслами, щавелевой кислотой.

Цель назначения.

Предупреждение развития и уменьшение задержки натрия и жидкости, умеренное щажение функции почек, улучшение выведения азотистых шлаков.

Основные показания к назначению.

Заболевания сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения, артериальная гипертензия, заболевания почек, нефропатия беременных.

Химический состав и энергетическая ценность.

Белки — 80 г (50–80 % — животные).
Жиры — 90–100 г (25 % — растительные).
Углеводы — 350–450 г (из них 50–100 г моно- и дисахариды).
Калорийность — 2700–2900 ккал.
Свободная жидкость — 0,9–1,1 л.
Хлорид натрия — 2 г..

Основные способы приготовления.

Пища готовится без соли, в отварном, паровом или запеченном виде. Вторые мясные и рыбные блюда в отварном виде куском или руб-

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

леные. Допускается обжаривание рыбы и мяса после отваривания.

Режим питания.

Дробный, 5 раз в день.

Близкий аналог номерной системы диет.

Диета 7*.

Больным с нефротическим синдромом назначается дополнительное питание, обеспечивающее поступление 40 г белка.

ДИЕТА Н1

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Ограничение белка до 40 г в день.

Цель назначения.

Щажение функции почек; улучшение выведения и препятствие накоплению азотистых продуктов в крови, снижение уремии, а также гипертензивного синдрома.

Основные показания к назначению.

Хронические заболевания почек с резко выраженными нарушениями азотовыделительной функции почек и выраженной азотемией, цирроз печени с печеночной энцефалопатией.

Химический состав и энергетическая ценность.

Белки — 40 г (из них 25–30 г — животные).
Жиры — 80–90 г (из них 60–65 г — животные).
Углеводы — 450 г.
Калорийность — 2700–2800 ккал.
Свободная жидкость — 1 л.
Хлорид натрия — до 2 г (в продуктах).

Близкий аналог номерной системы диет.

Диета 7 г.

ДИЕТА Т

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Диета с повышенной калорийностью, увеличенным содержанием животных белков, минералов, витаминов.

Цель назначения.

Улучшение статуса питания организма, повышение его защитных сил, усиление восстановительных процессов в пораженном органе.

Основные показания к назначению.

Туберкулез.

Химический состав и энергетическая ценность.

Белки — 110–130 г (из них 60 % — животные).
Жиры — 100–120 г (из них 20–25 % — растительные).
Углеводы — 400–450 г.
Калорийность — 3000–3400 ккал.
Свободная жидкость — 1,5 л.
Хлорид натрия — 15 г.

Основные способы приготовления.

Пища готовится в отварном, паровом или запеченном виде. Вторые мясные и рыбные блюда в отварном виде куском или рубленые. Допускается обжаривание рыбы и мяса после отваривания.

Режим питания.

Дробный, 4–5 раз в день.

Близкий аналог номерной системы диет.

Диета 11*.

Рацион диеты Т готовится на основе норм среднесуточного набора продуктов питания для одного больного в туберкулезных больницах (отделениях), санаторно-курортных организациях туберкулезного профиля, утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 января 2003 г. № 2.

ДИЕТА Д

Общая характеристика химического состава и продуктового набора.

Диета с ограничением легко усваиваемых углеводов и жиров. Ограничение холестерина и поваренной соли.

Цель назначения.

Коррекция нарушений углеводного и жирового обмена.

Основные показания к назначению.

Сахарный диабет.

Химический состав и энергетическая ценность.

Белки — 110–120 г (из них 50–60 г — животные).
Жиры — 80–100 г (из них 25–30 г — растительные).
Углеводы — 400–450 г (из них 0–20 г моно- и дисахариды).
Калорийность — 2800–3200 ккал.
Свободная жидкость — 1,5 л.
Натрия хлорид — 6–8 г.

Основные способы приготовления.

Без особенностей. Режим питания.

Дробный, 4–5 раз в день.

Близкий аналог номерной системы диет.

Диета 9.

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Предметный указатель

Alternaria 101
COMMAND исследование 371
H. pylori
при язвенной болезни 419
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 362
при функциональной диспепсии 380, 383
HLA-B27 103
HLA-B35 103
HLA-DR2 103
NO-синтетаза
при ахалазии кардии 359
Savari-Miller классификация рефлюкс-эзофагитов 363

А

А витамина дефицит 798
абактал см пефлоксацин
абеталипопротеинемия 503
аблация радиочастотная
при эзофагите Барретта 376
абомин
при хроническом атрофическом гастрите 391
абсцесс легкого 41
при пневмонии 84
Абта-Леттерера-Сиве болезнь 333
авандамет
при неалкогольном стеатогепатите 846
авелокс см моксифлоксацин
аглютеновая диета 534
адаптационный синдром 189
адаптогены
при дискинезиях желчного пузыря 739
адгезины 611
адеметионин
при алкогольной болезни печени 827
при алкогольном гепатите 830
при дисфункции сфинктера Одди 746
при лекарственных гепатопатиях 823
при неалкогольном стеатогепатите 841
при первичном билиарном циррозе печени 803
при первичном склерозирующем холангите 785
при циррозе печени 925
адефовир
при хроническом вирусном гепатите 856, 866
при хроническом HBe-негативном вирусном гепатите B 875
адефовир-устойчивый вирусный гепатит B 879
адипонектин 833
адреналин
для купирования приступов при бронхиальной астме 148
при астматическом статусе 171
β-адреноблокаторы
при диастолической дисфункции 313
адреноблокаторы
при легочной гипертензии 286
адреностимуляторы
длительного действия 125
нарушения метаболизма 148
побочные эффекты 147
при астматическом статусе 168
при бронхиальной астме 125
при обострении бронхиальной астмы 160
при ХОБЛ 214
противоотечный эффект 148
селективность 125
аевит
при первичном склерозирующем холангите 783
азактам см азтреонам
азатиоприн
влияние на содержание теофиллина 132
при аутоиммунном гепатите 910
при болезни Крона 609
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 324
при иммуноглобулин G4-ассоциированном холангите 791
при неспецифическом язвенном колите 639
при первичном билиарном циррозе печени 804
при первичном склерозирующем холангите 785
при перекрестном аутоиммунном синдроме 810
при циррозе печени 929
при экзогенном аллергическом альвеолите 328
при пневмонии 26
азлин
при пневмонии 14
азлоциллин
при бактериальном холангите 788
при муковисцидозе 338
при пневмонии 14
при хроническом панкреатите 989
азота оксид
при ахалазии кардии 359
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 362
ингаляции 288
азтреонам
при пневмонии 19
аир
при дискинезиях желчного пузыря 744
аира корень
при язвенной болезни 459
айронил седико см тербуталин
Акабане тест 776
акваретики
при цирротическом асците 942
аккомодация желудка 380
аккупро см квинаприл
аккухалер 144
акодин см декстрометорфан
аколат см зафирлукаст
аксид см. низатидин
активатор плазминогена тканевой 263
активность хронического гастрита 386
активные формы кислорода 833
актилизе
при ТЭЛА 265
актиномикоз легких 59
актовегин
при глютеновой энтеропатии 540
Алажиля синдром 792
α-альбуферон
при хроническом вирусном гепатите C 892
алгедрат
при язвенной болезни 444
алендронат 120
при глютеновой энтеропатии 540
алендроновая кислота
при первичном склерозирующем холангите 788
аликофорсен
при неспецифическом язвенном колите 645
алкалоз
при астматическом статусе 170
респираторный 170
алкоголь
при болезни Жильбера 750
при дискинезиях желчного пузыря 739

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при дисфункции сфинктера Одди 745
алкогольная болезнь печени 824
алкогольная интоксикация 825
алкогольный гиалин 838
алкогольный хронический панкреатит 980
аллергенспецифическая терапия
при аллергическом гастроэнтерите 489
аллергическая астма 96
аллергический гастроэнтерит 484
аллерговакцины 101
аллергоглобулин 102
аллергоиды 101
аллопуринол
влияние на содержание теофиллина 132
при неспецифическом язвенном колите 645
аллохол
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 769
алмагель
при язвенной болезни 445
алпростадил см вазопростан
алсукрал см. сукралфат
алтея корень
при ХОБЛ 221
алупент см орципреналин
альбумин 520
при гепаторенальном синдроме 962
при печеночной коме 974
раствор 76
альбуминовый градиент сывороточно-асцитический 932
альвезин
при хроническом панкреатите 990
при хроническом энтерите 565
альвеолит
идиопатический фиброзирующий 321
токсический фиброзирующий 330
экзогенный аллергический 328
альвеолярный протеиноз легких 334
альверин
при синдроме раздраженного кишечника 729
альдактон
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325
при цирротическом асците 936
альдецин
при бронхиальной астме 113
альдостерон
при легочной гипертензии 306
при легочном сердце 306
антагонисты при цирротическом асците 936
альмагель
при хроническом панкреатите 986
альмагель-нео
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 367
альмитрин
при ХОБЛ 232
альпразолам
при синдроме раздраженного кишечника 718
альтеплаза
при ТЭЛА 265
альфакальцидол
при первичном билиарном циррозе печени 802
альфогель
при язвенной болезни 444
алюгастрин
при язвенной болезни 445
алюминия гидроксид
при хроническом энтерите 564
при язвенной болезни 444
амантадин
при хроническом вирусном гепатите С 893
амбризентан
при легочной гипертензии 294
амброксол
при астматическом статусе 171
при муковисцидозе 337
при пневмонии 62
при ХОБЛ 226
амидиноциллин
при пневмонии 11
амикацин
при муковисцидозе 338
при пневмонии 21
амиксин
при хроническом вирусном гепатите 858
при хроническом вирусном гепатите С 888
аминогликозиды
при пневмонии 20
аминокапроновая кислота 266
при гастродуоденальном кровотечении 472
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
при печеночной коме 976
при хроническом панкреатите 988
аминокислотные смеси
при печеночной коме 974
аминокислоты разветвленные
при лекарственных гепатопатиях 822
аминокровин 520
при хроническом энтерите 565
5-аминолевулиновая кислота 375
аминопептидаза 123
аминоплазмаль 519
аминоплазмол
при хроническом энтерите 565
при циррозе печени 923
5-аминосалициловая кислота
при болезни Крона 607
при неспецифическом язвенном колите 631
местное применение 650
аминосол 519
при хроническом панкреатите 990
при циррозе печени 923
аминостерил 518-519
при хронической печеночной энцефалопатии 959
аминотрансферазы
при дисфункции сфинктера Одди 746
аминотроф
при хроническом энтерите 565
аминофиллин см эуфиллин
аминохинолин
при хроническом некалькулезном холецистите 768
амиодарон
при токсическом фиброзирующем альвеолите 331
амитриптилин
при ХНДП 481
при хроническом некалькулезном холецистите 774
амлодипин
при ишемической болезни кишечника 669
при легочной гипертензии 288
при эзофагоспазме 357
амоксициллин
при дисбактериозе 579
при пневмонии 12
при хроническом хеликобактерном гастрите 398
при язвенной болезни 423
амоксициллин/клавуланат
при пневмонии 12
при пневмонии 12
при хроническом некалькулезном холецистите 768
амоксициллина клавуланат
при спонтанном бактериальном перитоните 945
ампиокс
при дисбактериозе 579
при пневмонии 12
ампициллин
при дисбактериозе 579
при острой печеночной недостаточности 967
при пневмонии 12
ампициллин/сульбактам
при пневмонии 12
при хроническом некалькулезном холецистите 766
ампициллин/флуклоксациллин п ри пневмонии 13
амплипульс
при хроническом атрофическом гастрите 396
при бронхиальной астме 177

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

ампулэктомия
при хроническом панкреатите 999
амфотерицин В
при дисбактериозе 581
анаболические стероиды
при хроническом панкреатите 995
аналгин
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 984
анаприлин
при кровотечении из варикозных вен пищевода 949
ангиопульмонография 262
анемия
при легочной гипертензии 285
при хроническом атрофическом гастрите 393
анестетики
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 651
анизмус 692
аниса плоды
при ХОБЛ 223
анистрептаза 263
анкилостомидоз
при хроническом некалькулезном холецистите 768
анспор
при пневмонии 18
антагонисты кальция
при ахалазии кардии 360
при диастолической дисфункции 313
при легочной гипертензии 287, 303, 306
при легочном сердце 306
ускользание эффекта 289
антагонисты рецепторов ангиотензина II
при диастолической дисфункции 313
антагонисты рецепторов эндотелина-1 292
антацидные препараты
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 366
при муковисцидозе 343
при функциональной диспепсии 383
при хроническом панкреатите 995
при язвенной болезни 442
антиагреганты
при легочной гипертензии 304
при легочном сердце 309
антиаритмическая терапия
при ТЭЛА 260
антибактериальная терапия
при бронхоэктатической болезни 255
при желчнокаменной болезни 760
при муковисцидозе 338
при обострении ХОБЛ 246
при плеврите 319
при спонтанном бактериальном перитоните 945
при хроническом некалькулезном холецистите 765
при хроническом панкреатите 989
при хронической печеночной энцефалопатии 956
антибиотикотерапия
при бактериальном холангите 788
при ТЭЛА 275
антигемофильная плазма
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
антигистаминные средства
при первичном билиарном циррозе печени 807
антигистаминовый иммунитет 102
антидепрессанты
при хроническом некалькулезном холецистите 774
при хроническом неязвенном колите 675
антиидиотипические иммуноглобулины 102
антиинтерлейкины
при муковисцидозе 343
антикоагулянты
при легочной гипертензии 298
при легочном сердце 309
антилейкотриеновые препараты
при бронхиальной астме 123
антилимфоцитарный глобулин
при атопической бронхиальной астме 103
антилюизит британский
при гепатоцеребральной дистрофии 820
антимитохондриальные антитела 799
антинейтрофильные перинуклеарные цитоплазматические антитела 780
антиоксидантная терапия
при гепатоцеребральной дистрофии 820
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
при неалкогольном стеатогепатите 841
антипаразитарная терапия
при хроническом некалькулезном холецистите 768
антирефлюксное хирургическое лечение
при ГЭРБ 373
антиспастические средства
при хроническом панкреатите 983
антитела
антимитохондриальные 799
к тромбоцитам 268
при первичном склерозирующем холангите 779
антитромбин III 268
антифиброзная терапия
при неалкогольном стеатогепатите 847
антифиброзные препараты
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325
антихеликобактерная терапия
при язвенной болезни 419
антиэстрогенные препараты
при лимфангиолейомиоматозе 332
антрагликозиды 698
антральный гастрит хронический 385
апноэ сонные 314
аппликации
парафина
при дискинезиях желчного пузыря 744
электрогрязевые
при хроническом некалькулезном холецистите 776
апротинин
при хроническом панкреатите 988
АПСАК 263
арахидоновая кислота 196
арбузная диета 763
аргинин
при легочной гипертензии 296
аргоноплазменная коагуляция
при гастродуоденальном кровотечении 474
арикстра
при ТЭЛА 269
арманор см альмитрин
арника
при дискинезиях желчного пузыря 744
цветков настой
при хроническом некалькулезном холецистите 772
аскорбиновая кислота
при бронхиальной астме 193
асмакорт см триамцинолона ацетонид
аспергиллез аллергический бронхолегочный 343
аспергиллез легких 59
аспергиллезный дисбактериоз 582
аспирационная пневмония 54
аспирин
при болезни Жильбера 750
при легочной гипертензии 299
аспириновая бронхиальная астма 196
ассистирующая печень
при печеночной коме 978
астма, полный контроль 128

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

астматический статус 164
астмопент см орципреналин
асцит
при циррозе печени 930
атоваквон
при пневмоцистной пневмонии 61
атопическая астма 96
атопия 97
атровент Н 213
атровент см ипратропиум бромид
атропин
при дискинезиях желчного пузыря 741
при синдроме раздраженного кишечника 723
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 983
при язвенной болезни 433
атрофический гастрит хронический 387
аттапульгит
при хроническом энтерите 559
аугментин
при пневмонии 12
аутоиммунные нарушения
при хроническом вирусном гепатите С 900
аутоиммунные синдромы перекрестные 810
аутоиммунный вариант бронхиальной астмы 193
аутоиммунный гепатит 810, 906
диагностика 908
аутоиммунный панкреатит 791, 982, 1001
аутолизат мокроты
при бронхиальной астме 192
аутотрансфузия УФО крови
при бронхиальной астме 178
аферез лейкоцитов
при неспецифическом язвенном колите 646
афобазол
при синдроме раздраженного кишечника 718
ахалазия кардии 359
ахолический стул 786
ацесоль
при хроническом панкреатите 989
ацетальдегид 824
ацетилсалициловая кислота
при легочной гипертензии 299
десенситизация 197
ацетилтрансфераза 196
N-ацетилцистеин
при лекарственных гепатопатиях 823
при саркоидозе 345
α-ацетилцистеин
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
ацетилцистеин
при муковисцидозе 337, 341
при острой печеночной недостаточности 970
при пневмонии 61
при ХОБЛ 224
ацетоин
при печеночной коме 975
ацеф
при пневмонии 16
ацидин-пепсин
при хроническом атрофическом гастрите 391
ацидоз
дыхательный 170
при астматическом статусе 170
ацилакт
при дисбактериозе 589
аципол
при дисбактериозе 589
АЧТВ
при ТЭЛА 267
аэрозольные глюкокортикоидные препараты 109
аэроионотерапия
при бронхиальной астме 178
аэрофитотерапия
при бронхиальной астме 189

Б

базиликсимаб
при неспецифическом язвенном колите 643
базисная терапия бронхиальной астмы 108
Байлера болезнь / синдром 792
байофидбэктерапия
при запорах 710
бакампициллин
при пневмонии 12
бактериальный перитонит спонтанный 943
бактериальный холангит 788
бактериологическое исследование кала 574
бактериофаги
при дисбактериозе 584
бактиспорин
при дисбактериозе 590
бактисубтил
при дисбактериозе 590
при хроническом панкреатите 996
при хроническом энтерите 559
бактоцилл
при пневмонии 11
баллонная дилатация пищевода 360
баллонная тампонада 946
балсалазид
при неспецифическом язвенном колите 636
бальнеотерапия
при хроническом некалькулезном холецистите 776
при хроническом панкреатите 998
баралгин
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 984
барбарис
настойка спиртовая
при хроническом некалькулезном холецистите 772
при дискинезиях желчного пузыря 744
барбитураты
влияние на содержание теофиллина 132
баротерапия
при бронхиальной астме 183
Барретта эзофагит 375
безаллергогенные палаты 100
безафибрат
при первичном билиарном циррозе печени 805
бекломет см бекотид
беклометазона дипропионат
ингаляции
при бронхиальной астме 112
при ХОБЛ 219
бекодиск
при бронхиальной астме 113
бекотид
при бронхиальной астме 112
беладонны экстракт
при эзофагоспазме 358
беласорб
при хроническом энтерите 560
белладонны экстракт
-при хроническом энтерите 562
при язвенной болезни 433
беллалгин
при дискинезиях желчного пузыря 741
бенакорт
при бронхиальной астме 114
бенемицин см рифампицин
бензилпенициллин
при острой печеночной недостаточности 970
при пневмонии 10
бензоат натрия
при ХОБЛ 226
при хронической печеночной энцефалопатии 958
бенциклан
при синдроме раздраженного кишечника 725
Бенье-Бека-Шауманна болезнь 344
берапрост
при легочной гипертензии 291
берберин
при хроническом некалькулезном холецистите 772
беременность и бронхиальная астма 120
беременность
и бронхиальная астма 200
при болезни Крона 623

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при гепатоцеребральной дистрофии 820
при легочной гипертензии 285
состояние желчных путей 735
берликорт см триамцинолон
берлитион
при неалкогольном стеатогепатите 841
при неалкогольном стеатогепатите 841
при печеночной коме 975
при циррозе печени 924
Бернара диадинамические токи
при дискинезиях желчного пузыря 744
при язвенной болезни 461
беродуал
для купирования приступов при бронхиальной астме 147, 151
при ХОБЛ 216
при холинергической бронхиальной астме 195
беропрост
при легочной гипертензии 307
беротек
для купирования приступов при бронхиальной астме 146
бесалол
при дискинезиях желчного пузыря 741
бессмертник
при дискинезиях желчного пузыря 744
цветки при хроническом некалькулезном холецистите 770
Беста индекс 602
бесфреоновые ингаляторы 144
бета-адреноблокаторы
влияние на содержание теофиллина 132
бетаин
при неалкогольном стеатогепатите 842
биастен
при бронхиальной астме 114, 146
при ХОБЛ 219
бигуаниды
при неалкогольном стеатогепатите 844
бикарбонат натрия
при астматическом статусе 171
при печеночной коме 976
билиарная боль 737
билиарное расстройство сфинктера Одди 737, 746
билиарнозависимый хронический панкреатит 980
билиарный панкреатит 760
билиарный проток
манометрия 738
билиарный рефлюкс-эзофагит 370
билиарный сладж 736, 752
билиарный тракт 735
билигнин
при первичном билиарном циррозе печени 806
при хроническом энтерите 564
билиоэнтеральное дренирование 786
биовестин-лакто
при дисбактериозе 592
биопарокс см фузафунгин
биопсия
-печени
при неалкогольном стеатогепатите 837
при первичном билиарном циррозе печени
пищевода 375
четырехквадрантная 376
при первичном склерозирующем холангите 781
слизистой толстой кишки
при неспецифическом язвенном колите 627
биоспорин
при дисбактериозе 590
при хроническом энтерите 559
биофлор
при дисбактериозе 590
биохимический прорыв 868
бисакодил 701
бисептол
при дисбактериозе 580
бисольван см бромгексин
битиодин
при пневмонии 67
бифидо-бак
при дисбактериозе 593
бифидобактерии 571
бифидок
при дисбактериозе 589
бифидумбактерин
при дисбактериозе 587
при хроническом энтерите 559
бификол
при дисбактериозе 588
при дисбактериозе 590
при хроническом энтерите 559
бифилиз
при дисбактериозе 588
бифилонг
при дисбактериозе 589
бифистим
при дисбактериозе 593
бифиформ
при дисбактериозе 588
при дисфункции сфинктера Одди 746
бифосфонаты 120
бледная поганка
отравления 970
блокада чревного сплетения
при хроническом панкреатите 988
блокаторы АПФ
при легочной гипертензии 286
блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 369
Боаса рефлекторная зона 775
бозентан
при легочной гипертензии 293
при легочной гипертензии 307
при легочном сердце 307
болевой синдром
при хроническом некалькулезном холецистите 763
болезнь Байлера 792
болезнь Вебера-Крисчена 832
болезнь Вильсона-Коновалова 816
болезнь желчекаменная
состояние желчных путей 735
болезнь Жильбера 749
болезнь Крона 598
болезнь печени алкогольная 824
болезнь язвенная
состояние желчных путей 735
боль
билиарная 737
эпигастральная 378
босентан
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
ботулотоксин
при ахалазии кардии 360
бриканил см тербуталин
бристопен
при пневмонии 11
британские рекомендации по лечению воспалительных заболеваний кишечника 660
британский антилюизит
при гепатоцеребральной дистрофии 820
Британское общество гастроэнтерологов
рекомендации по лечению болезни Крона 617
бромгексин
при пневмонии 62
при ХОБЛ 226
бромсульфалеиновая проба
при синдроме Дабина-Джонсона 751
бронхиальная астма 91
GINA-2006 138
адреностимуляторы 125
антилейкотриеновые препараты 123
аспириновая 196
аспириновая 196
аутоиммунный вариант 193
аэрозольтерапия 176
беременность 200
ваготоническая 197
глюкокортикозависимый вариант 192
дизовариальный вариант 193
инфекционно-зависимая форма 191
исследование FACET 129
исследование GOAL 128

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

исследование INSPIRE 129
классификация 92
концепция SMART 129
метилксантины 130
натуротерапия 172
нервно-психический вариант 194
ночная 198
обострения 153, 162
оценка эффективности лечения 200
пищевая 198
разгрузочно-диетическая терапия 172
санаторно-курортное лечение 191
стабилизаторы клеточных мембран 121
ступени терапии 135, 140
физиотерапия 177
физического усилия 194
фитотерапия 175
холинергическая 197
холинолитики 134
бронхоальвеолярный лаваж
при альвеолярном протеинозе легких 334
бронхов гиперреактивность 208
бронходилалаторы
при обострении ХОБЛ 244
бронхомунал
при ХОБЛ 228
бронхоспазм парадоксальный 126, 148
бронхоэктатическая болезнь 255
бруламицин см тобрамицин
брусника
при дискинезиях желчного пузыря 744
листьев отвар
при хроническом некалькулезном холецистите 772
брюшной пресс
при дискинезиях желчного пузыря 739
будесонид
при аутоиммунном гепатите 911
при болезни Крона 608
при бронхиальной астме 113
при неспецифическом язвенном колите 637
местное применение 649
при первичном билиарном циррозе печени 804
при перекрестном аутоиммунном синдроме 810
при ХОБЛ 219
Булатова методика гипобаротерапии 183
бускопан
при дискинезиях желчного пузыря 741
при синдроме раздраженного кишечника 723
при хроническом панкреатите 983
бускопан см гиосцина бутилбромид
бутамират
при пневмонии 67
Бутейко, волевая ликвидация глубокого дыхания 184
бутиленгликоль
при печеночной коме 975
бутират
при неспецифическом язвенном колите 645
местное применение 652

В

ваготоническая бронхиальная астма 197
вазелиновое масло 707
вазоактивный интестинальный полипептид
при ахалазии кардии 359
вазодилатирующий тест 287
вазоконстрикция пульмональная 282
вазопрессин
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
вазопростан
при легочной гипертензии 292, 303
вазореактивный тест 287
вакцинация
и пневмонии 88
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322
при ХОБЛ 220
валериана
ванны при дискинезиях желчного пузыря 744
при дискинезиях желчного пузыря 744
корня настой
при хроническом некалькулезном холецистите 772
валин 520
Вальдмана болезнь 548
вамин
при циррозе печени 923
ванкомицин
при дисбактериозе 581
при острой печеночной недостаточности 968
при печеночной коме 973
при хронической печеночной энцефалопатии 956
ванны
при бронхиальной астме 190
при дискинезиях желчного пузыря 744
варикозные вены пищевода
кровотечение 946
варфарин
при болезни Жильбера 750
при легочной гипертензии 298, 303
при ТЭЛА 270
вахта трехлистная
при дискинезиях желчного пузыря 744
Вебера-Крисчена болезнь 832
Вегенера гранулематоз 780
вегетативная нервная система
при хроническом некалькулезном холецистите 773
вегетососудистая дистония
при хроническом некалькулезном холецистите 773
веерный душ
при дискинезиях желчного пузыря 744
велоцеф
при пневмонии 18
венесекции
при идиопатическом гемохроматозе 814
венозные тромбоэмболии 278
веноокклюзионная болезнь легких 316
венофер
при нарушениях всасывания 525
венское питье 700
вентакс
при бронхиальной астме 133
вентер
при хроническом атрофическом гастрите 390
вентер см. сукралфат
вентиляторно-ассоциированные пневмонии 52, 53
вентиляция легких
домашняя длительная 231
неинвазивная при обострении бронхиальной астмы 163
вентодиск
при бронхиальной астме 145
вентолин
при бронхиальной астме 145
вентрисол см. коллоидный висмута субцитрат
верапамил
влияние на содержание теофиллина 132
при ахалазии кардии 360
при ТЭЛА 260
вермокс
при хроническом некалькулезном холецистите 768
верошпирон
при диастолической дисфункции 313
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325
при легочной гипертензии 308
при цирротическом асците 936
вероятность ТЭЛА, методика оценки 259
взаимодействие межжелудочковое 312
вибрамицин см доксициклин
визилизумаб
при неспецифическом язвенном колите 645
викаир
при язвенной болезни 443, 448

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

викалин
при язвенной болезни 443, 447
викасол
при первичном билиарном циррозе печени 802
при первичном склерозирующем холангите 783
Вильсона-Коновалова болезнь 816
винкомицин
при пневмонии 32
виноградная диета 763
вирамидин
при хроническом вирусном гепатите С 892
вирологический ответ 869
вирологический прорыв 868
вирусный гепатит В мониторинг пациентов 881
вирусный рикошет 868
висмута нитрат
при хроническом энтерите 559
при хроническом хеликобактерном гастрите 399
висмута препараты
при неспецифическом язвенном колите местное применение 652
при хроническом хеликобактерном гастрите 398
висмута трикалия дицитрат
при язвенной болезни 424
висцеральная гиперчувствительность 380
висцеральное ожирение 831
виталипид 521
витамин Е
при циррозе печени 926
витамин А
при первичном склерозирующем холангите 783
B_{12} витамин
при хроническом атрофическом гастрите 393
$Д_2$ витамин
при первичном склерозирующем холангите 783
витамин Е
при неалкогольном стеатогепатите 841
при первичном склерозирующем холангите 783
при пневмонии 65
при саркоидозе 345
витамин К 273
B_{12} витамин
нарушение всасывания 504
витаминотерапия
при муковисцидозе 342
при первичном билиарном циррозе печени 801
ВИЧ-инфекция 316
ВЛГД 185
внегоспитальная пневмония 37
у госпитализированных больных 39
внутрибрюшное давление
при дисфункции сфинктера Одди 745
внутрижелудочное pH
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
водоросли бурые сложные 702
воды дефицит, расчет 482
вольмакс
при бронхиальной астме 127
при ХОБЛ 216
восстановительный период
при голодании 173
восстановление ОЦК 75
врожденные пороки сердца 313
всасывания нарушенного синдром 494
второй линии терапия
при хроническом хеликобактерном гастрите 399
высокогорье 188

Г

габалентин
при синдроме раздраженного кишечника 727
гавискон
при язвенной болезни 446
галидор см. бенциклан
галогенизированные углеводы 795
гальванизация области желудка
при хроническом хеликобактерном гастрите 402
гальванизация
при язвенной болезни 461
гальванический воротник по Щербаку
при ахалазии кардии 360
гальваногрязь
при хроническом панкреатите 998
гамма-оксимасляная кислота электродрегинг
при хроническом панкреатите 997
гарамицин см гентамицин
гастал
при язвенной болезни 445
гастрит
гипертрофический хронический 405
неатрофический хеликобактерный хронический 397
гастродуоденоскопия лечебная
при язвенной болезни 462
гастромукопротеин 387
гастрофарм
при дисбактериозе 589
при хроническом хеликобактерном гастрите 400
при язвенной болезни 454
гастроцепин
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 983
при язвенной болезни 434
гастроцитопротекторы
при язвенной болезни 452
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 362
дифференцированная терапия 370
гастроэнтеральная лимфаденопатия 790
гастроэнтерит
аллергический 484
эозинофильный 491
Гафтера смесь
при язвенной болезни 443
Гафтера щелочная смесь
при хроническом панкреатите 986
гексопреналин см ипрадол
гелариум гиперикум
при хроническом некалькулезном холецистите 774
гелиево-кислородная терапия
при обострении бронхиальной астмы 161
гелиокс 161
гелюсил-лак
при язвенной болезни 446
гемангиоматоз легочных капилляров 316
гемифлоксацин
при пневмонии 35
гемоглобин
при легочной гипертензии 285
гемодез
при хроническом панкреатите 989
гемодиализ
при печеночной коме 978
геморрагический синдром
при острой печеночной недостаточности 969
гемосидероз идиопатический легочный 335
гемосорбция
при атопической бронхиальной астме 104
при неспецифическом язвенном колите 646
при печеночной коме 977
при хронической печеночной энцефалопатии 960
при хроническом панкреатите 989
при экзогенном аллергическом альвеолите 329
гемофильная палочка 43
гемофильтрация молекулярная альбуминопосредованная
при печеночной коме 977
гемофильтрация
при печеночной коме 978
гемохроматоз
идиопатический 813
первичный 507
генетическая устойчивость 868
генетические факторы риска ХОБЛ 208

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

гентамицин
при пневмонии 21
гепа
при циррозе печени 923
гепабене
при аутоиммунном гепатите 913
при дискинезиях желчного пузыря 743
при дисфункции сфинктера Одди 746
при желчнокаменной болезни 754
при хроническом вирусном гепатите 904
при хроническом некалькулезном холецистите 771
гепа-мерц
при печеночной коме 974
при хронической печеночной энцефалопатии 957
гепамин
при хронической печеночной энцефалопатии 959
гепарин
в профилактике ТЭЛА 277
при бронхиальной астме 194
при легочной гипертензии 298
при обострении ХОБЛ 252
при печеночной коме 976
при ТЭЛА 267
гепарининдуцированная тромбоцитопения 268
гепарины низкомолекулярные 268
гепариум гиперикум
при хроническом неязвенном колите 675
гепасол
при острой печеночной недостаточности 967
при печеночной коме 974
при хронической печеночной энцефалопатии 957
гепастерил
при циррозе печени 923
гепатамин
при хронической печеночной энцефалопатии 959
при циррозе печени 923
гепатил
при острой печеночной недостаточности 967
при печеночной коме 974
при хронической печеночной энцефалопатии 957
гепатит
алкогольный 830
аутоиммунный 810, 906
хронический 849
состояние желчных путей 735
гепатита вирусы
при хроническом некалькулезном холецистите 766
гепатоз жировой 831
гепатолентикулярная дегенерация 816
гепатопатия лекарственная 821
гепатопротекторы
при алкогольной болезни печени 828
при дисфункции сфинктера Одди 746
при муковисцидозе 342
при хроническом вирусном гепатите 902
при хроническом панкреатите 996
гепаторенальный рефлекс 931
гепаторенальный синдром 961
гепатосан
при хроническом вирусном гепатите 904
при циррозе печени 926
гепатофальк
при хроническом вирусном гепатите 903
при циррозе печени 926
гепатофальк-планта
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 771
гепатоцеребральная дистрофия 816
гепаферил А
при печеночной коме 974
гепон
при пневмонии 65
гепсера
при хроническом вирусном гепатите В 866
гептрал
при алкогольной болезни печени 827
при дисфункции сфинктера Одди 746
при лекарственных гепатопатиях 823
при неалкогольном стеатогепатите 841
при первичном билиарном циррозе печени 803, 807
при первичном склерозирующем холангите 785
при циррозе печени 925
герпесвирусная пневмония 60
герпетиформный дерматит Дюринга 541
гиалин алкогольный 838
гидрокарбонат натрия, ингаляции 226
гидрокортизон
при бронхиальной астме 117
при неспецифическом язвенном колите 637
гидроксиметилглютарил-КоА-редуктаза 753, 756
гидротальцид см. рутацид
гидрохлортиазид
при цирротическом асците 937
гидрохолеретики
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 771
гимекромон
при дисфункции сфинктера Одди 745
гимекромон см. одестон
гимнастика звуковая 186
гиосцина бутилбромид
при синдроме раздраженного кишечника 723
при эзофагоспазме 358
гипербарическая оксигенация
при осложненной пневмонии 80
при печеночной коме 976
при язвенной болезни 461
гипербилирубинемии ферментопатические 749
гипергомоцистеинемия 278
гиперкапническая кома 167
гиперкинетические нарушения 735
гиперспленизм 963
гиперспленизма синдром 928
гипертензия
портальная 930
порто-пульмональная 314
гипертоническая дискинезия желчного пузыря 738
гипертонус желчного пузыря 763
гиперчувствительность 98
висцеральная 380
гипоаллергенная диета
при эозинофильном гастроэнтерите 491
гипоальбуминемия 483
при цирротическом асците 938
гипогаммаглобулинемическая спру 541
гипогаммаглобулинемия вариабельная 550
гипогликемия
при острой печеночной недостаточности 968
при печеночной коме 975
гипокалиемия 126, 938
при острой печеночной недостаточности 969
при печеночной коме 976
гипокальциемия
при печеночной коме 976
гипокинезия правого желудочка 261
гипокинетические нарушения 735
гипокоагуляция избыточная 273
гипоксемическая кома 167
гипоксемия
ночная 310
при печеночной коме 975
гипоксическая газовая смесь 184
гипомагниемия
при острой печеночной недостаточности 969
гипонатриемия
при острой печеночной недостаточности 969
при печеночной коме 976

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при цирротическом асците 942
гипосенсибилизация специфическая 101
гипотиазид
при цирротическом асците 937
гипотиреоз состояние желчных путей 735
гипотоническая дискинезия 773
желчного пузыря 738
гипотрофия стадии 922
Гиршпрунга болезнь 692
гистаглобулин 102
гистиоцитоз X легких 333
гистологический индекс активности 849
глаксена см. сенадексин
глауберова соль 704
глауцина гидрохлорид
при пневмонии 67
глиадин 531
гликозидная интоксикация 308
гликолиза аэробного стимуляторы
при хроническом атрофическом гастрите 391
гликопептиды
при пневмонии 31
глина белая
при язвенной болезни 446
глинозем
при язвенной болезни 444
глиотоксин
при неалкогольном стеатогепатите 847
глицина нарушение всасывания 502
глицирам
при ХОБЛ 221
гломерулонефрит
при хроническом вирусном гепатите B 897
при хроническом вирусном гепатите C 899
глутамилтрансфераза 123
L-глутамин
при печеночной коме 974
глутаминовая кислота
при печеночной коме 974
глутатион 326
глюкоза
при печеночной коме 973
β-глюкозилцерамид
при неалкогольном стеатогепатите 848
глюкокортикозависимый вариант бронхиальной астмы 192
глюкокортикоиды
внутрь
сравнительная характеристика 118
для купирования приступов при бронхиальной астме 151
ингаляционные 108
эквивалентные суточные дозы 112
при бронхиальной астме 108, 116
депозиция в легких 111
механизм действия 109
при алкогольном гепатите 830
при аллергическом гастроэнтерите 487
при астматическом статусе 167
при аутоиммунном панкреатите 1004
при беременности 120
при болезни Крона 608
при болезни Уиппла 530
при гистиоцитозе X легких 333
при глютеновой энтеропатии 538
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 323
при инфекционно-токсическом шоке 80
при лекарственных гепатопатиях 823
при неспецифическом язвенном колите 636
местное применение 649
при обострении бронхиальной астмы 160
при обострении ХОБЛ 246
при острой печеночной недостаточности 967
при печеночной коме 976
при токсическом фиброзирующем альвеолите 330
при ХОБЛ 218
при циррозе печени 928
при экзогенном аллергическом альвеолите 328
при эозинофильном гастроэнтерите 491
системные побочные эффекты 119
системные при бронхиальной астме 117
при алкогольной болезни печени 828
при аутоиммунном гепатите 909
при иммуноглобулин G4-ассоциированном холангите 791
при первичном билиарном циррозе печени 803
глюконат кальция
при печеночной коме 976
глюкуронилтрансфераза 749
дефицит 750
глютаминовая кислота
при бронхиальной астме 193
при хронической печеночной энцефалопатии 958
глютатионтрансфераза 749
глютеновая энтеропатия 508, 531
ГМ-КСФ
при альвеолярном протеинозе легких 334
головки поджелудочной железы
резекция
при хроническом панкреатите 989
голод
при хроническом панкреатите 985
гомеопатия
при бронхиальной астме 190
гордокс
при острой печеночной недостаточности 969
при хроническом панкреатите 988
горец змеиный
при хроническом энтерите 561
горец птичий
при дискинезиях желчного пузыря 744
горная спелеотерапия 188
горноклиматическое лечение
при бронхиальной астме 188
госпитальная пневмония 48
градиент альбуминовый сывороточно-асцитический 932
грандаксин
при функциональной диспепсии 381
гранулематоз Вегенера 780
грибковый дисбактериоз 581
грязетерапия
при пневмонии 86
гутталакс см пикосульфат натрия
ГЭРБ 362
Д витамина дефицит 798
Дабина-Джонсона синдром 751
давление в нижнем пищеводном сфинктере 359
давление сфинктера Одди 738, 747
даклизумаб
при неспецифическом язвенном колите 643
даларгин
при язвенной болезни 454
электрофорез
при язвенной болезни 461

Д

далацин Ц см клиндамицин
далтепарин
в профилактике ТЭЛА 277
при ТЭЛА 268
датского короля капли 224
ДВС синдром
при острой печеночной недостаточности 969
при печеночной коме 976
при пневмонии 84
дебридат
при хроническом панкреатите 984
дебридат см. тримебутин
девясил
при дискинезиях желчного пузыря 744
отвар корня при ХОБЛ 221
корня настой при хроническом

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

некалькулезном холецистите 772
дегенерация гепатолентикулярная 816
дегидрохолевая кислота
при хроническом некалькулезном холецистите 769
дезинтоксикационная терапия
при алкогольной болезни печени 829
при желчнокаменной болезни 760
при лекарственных гепатопатиях 822
при первичном билиарном циррозе печени 808
при первичном склерозирующем холангите 789
при хронической печеночной энцефалопатии 960
при хроническом вирусном гепатите 906
при хроническом некалькулезном холецистите 768
дезинтоксикация
при плеврите 319
дезлоратадин
при аллергическом гастроэнтерите 488
декамевит
при циррозе печени 924
деконтаминация кишечника
при дисфункции сфинктера Одди 746
при острой печеночной недостаточности 967
дексазон см дексаметазон
дексаметазон
при бронхиальной астме 117
при острой печеночной недостаточности 968
при печеночной коме 977
дексафенфлюрамин 285
дексон см дексаметазон
декстран-40 см реополиглюкин
декстроза 522
декстрометорфан
при пневмонии 67
де-нол
при хроническом хеликобактерном гастрите 398, 399
де-нол см. коллоидный висмута субцитрат
деринат
при дисбактериозе 596
при пневмонии 65
десенсибилизация неспецифическая 102
десмокиназа 263
десмол см. висмута субсалицилат
детоксикол
при дисбактериозе 587
дефекография 693
дефероксамин
при идиопатическом гемохроматозе 814
дефицит воды, расчет 482
дефицит калия, расчет 483
дехолин
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 769
дециметровые волны
при хроническом панкреатите 998
при хроническом хеликобактерном гастрите 403
джозамицин
при пневмонии 27
диагностический парацентез 932
диадинамические токи Бернара
при дискинезиях желчного пузыря 744
при хроническом панкреатите 998
диазепам
при печеночной коме 973
диазолин см. мебгидролин
диакарб
при легочном сердце 310
диализ перитонеальный
при печеночной коме 978
диаминомонокарбоновые аминокислоты, нарушение всасывания 502
диарея
при хроническом панкреатите 996
диастат см. нифуроксазид
диастолическая функция левого желудочка 313
диатермия коротковолновая
при ахалазии кардии 360
диафрагмального нерва стимуляция
при хроническом некалькулезном холецистите 775
диафрагмальное дыхание, стимуляция 186
дивертикулез кишечника 681
дивертикулит острый 684
дигестал
при хроническом некалькулезном холецистите 769
при хроническом панкреатите 994
дигоксин
при легочной гипертензии 298, 304, 308
при легочном сердце 308
диета
при алкогольной болезни печени 826
при алкогольном гепатите 830
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 364
при гепатоцеребральной дистрофии 818
при идиопатическом гемохроматозе 814
при неалкогольном стеатогепатите 839
при неспецифическом язвенном колите 630
при острой печеночной недостаточности 967
при первичном билиарном циррозе печени 801
при первичном склерозирующем холангите 783
при функциональной диспепсии 381
при хронической печеночной энцефалопатии 953
при хроническом атрофическом гастрите 389
при хроническом вирусном гепатите 852
при хроническом панкреатите 990
при циррозе печени 921
при цирротическом асците 934
при язвенной болезни 418
диеты номенклатура 1006, 1010
дизовариальный вариант бронхиальной астмы 193
диклоксациллин
при пневмонии 11
дикумарин 269
дилатация
панкреатического протока 747
пищевода баллонная 360
толстой кишки токсическая 654
дилтиазем
влияние на содержание теофиллина 132
при легочной гипертензии 288
димедрол см. дифенгидрамин
димексид
при хроническом панкреатите 997
диметикон 341
при синдроме раздраженного кишечника 729
диметинден
при аллергическом гастроэнтерите 487
диоксидин
при пневмонии 36
дионин см этилморфин
диосмектит
при глютеновой энтеропатии 540
при хроническом энтерите 559
при язвенной болезни 448
дипаксин 269
дипентум см. олсалазин
дипразин см. прометазин
диритромицин
при пневмонии 28
дисбактериоз кишечника 569
при дисфункции сфинктера Одди 745
при хроническом панкреатите 996
дискинезия
желчного пузыря 738

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

пищевода гипермоторная 357
дискриния секрета бронхов 195
дискхалер 144
дисоль
при хроническом панкреатите 989
диспансеризация
при аутоиммунном гепатите 914
при пневмонии 87
при хроническом некалькулезном холецистите 777
диспепсия функциональная 377
Диссе пространства 930
диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
при острой печеночной недостаточности 969
дистальный колит 648
дистресс-синдром постпрандиальный 379
дистрофия гепатоцеребральная 816
дисфлатил см. симетикон
дисфункциональные расстройства билиарного тракта 735
дисфункция сфинктера Одди 737, 744
дисхолия печеночно-клеточная 747
дитек
для купирования приступов при бронхиальной астме 146
диуретики
при легочной гипертензии 297, 308
при легочном сердце 308
при цирротическом асците 935
дифенгидрамин
при аллергическом гастроэнтерите 487
дифенилметан 701
дифеноксилат
при хроническом энтерите 563
дифлюкан
при острой печеночной недостаточности 968
дифференцированное лечение
при язвенной болезни 454
дицетел
при дисбактериозе 594
при дисфункции сфинктера Одди 745
при хроническом панкреатите 984
дицетел см. пинаверия бромид
дицинон
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
дицинон см. этамзилат
длительная домашняя вентиляция легких 231
длительная малопоточная кислородотерапия
при легочном сердце 310
доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 793
добутамин
при шоке 76
добутрекс см добутамин
догматил см. сульпирид
дождевой душ
при дискинезиях желчного пузыря 744
дозированные физические тренировки
при легочной гипертензии 305
доказательности уровни 139
доксициклин
при пневмонии 23
докузат 707
докузат натрия
при муковисцидозе 342
домперидон
лингвальная форма 383
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 365
при дискинезиях желчного пузыря 742
при функциональной диспепсии 383
при ХНДП 480
при хроническом некалькулезном холецистите 765
при хроническом панкреатите 996
при язвенной болезни 452
допамин 76
при гепаторенальном синдроме 962
при ТЭЛА 260
допмин
при ТЭЛА 260, 275
дорназа-альфа
при муковисцидозе 337
дофаминовые рецепторы
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 365
дренаж
-назобилиарный 793
позиционный
при муковисцидозе 337
постуральный
при бронхиальной астме 182
при бронхоэктатической болезни 256
дренирование
билиоэнтеральное 786
грудного лимфатического протока при печеночной коме 979
псевдокист при хроническом панкреатите 988
дроперидол
при печеночной коме 973
при хроническом некалькулезном холецистите 765
при хроническом панкреатите 985
дротаверин
при дискинезиях желчного пузыря 741
при синдроме раздраженного кишечника 724
при эзофагоспазме 358
дуба коры отвар
при хроническом энтерите 561
дульколакс см. бисакодил
дуоденальное зондирование фракционное 737
дуоденальной проходимости хроническое нарушение 477
дуоденальные зондирования слепые 743
дуоденальный тюбаж беззондовый 765
дурацеф
при пневмонии 18
душ
при дискинезиях желчного пузыря 744
душица
при дискинезиях желчного пузыря 744
дыхание через дозируемое мертвое пространство 187
дыхательная гимнастика
при бронхиальной астме 184
дыхательная недостаточность парциальная 310
дыхательная недостаточность типы нарушений КЩР 170
дыхательный ацидоз 170
дыхательный водородный тест 575
Дюринга герпетиформный дерматит 541
дюспаталин
при дисбактериозе 594
при дисфункции сфинктера Одди 745
при хроническом панкреатите 984
дюспаталин см. мебеверина гидрохлорид
дюфалак
при дисбактериозе 586
при неалкогольном стеатогепатите 846
при хронической печеночной энцефалопатии 955
дюфалак см. лактулоза

Е

Европейский консенсус по диагностике и лечению болезни Крона 620

Ж

железо
повышенное всасывание 507
препараты при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
препараты при хроническом энтерите 567
желудок
промывание
при печеночной коме 973
резекция

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

состояние желчных путей 735
замедление опорожнения 362
желудочного содержимого эвакуация
при хроническом панкреатите 986
желудочный сбор 700
желчегонные средства
при дискинезиях желчного пузыря 742
при хроническом некалькулезном холецистите 768
тактика применения 772
желчегонный завтрак 736
желчекаменная болезнь
состояние желчных путей 735
желчи водная фаза 776
желчная диарея
при хроническом энтерите 564
желчнокаменная болезнь 752
желчные кислоты
при дискинезиях желчного пузыря 743
желчный пузырь
фракция выброса 736
желчные камни растворение 754
желчных кислот нарушение всасывания 504
желчь
влияние на pH 763
замазкообразная 752
проникновение антибактериальных средств 766
женьшеня настойка
при дискинезиях желчного пузыря 739
при пневмонии 65
при хроническом некалькулезном холецистите 774
жженая магнезия
при язвенной болезни 443
жжение эпигастральное 378
живота массаж
при дискинезиях желчного пузыря 739
жидкость асцитическая 932
Жильбера болезнь 749
жиров нарушение всасывании 503
жировой гепатоз неалкогольный 831
жировые мицеллы 755
жировые эмульсии
при циррозе печени 923
жирорастворимые витамины
при муковисцидозе 342
жостера плоды 700

З

завтрак желчегонный 736
загам см спарфлоксацин
задаксин
при хроническом вирусном гепатите В 870
задитен см. кетотифен
замазкообразная желчь 752
заместительная терапия
при хроническом атрофическом гастрите 391
заноцин см офлоксацин
запоры 689
при дискинезиях желчного пузыря 740
затяжная пневмония 89
зафирлукаст
при бронхиальной астме 124
зверобой
при дискинезиях желчного пузыря 744
травы настой при хроническом некалькулезном холецистите 772
зенапакс см. даклизумаб
зивокс см линезолид
зиксорин
при болезни Жильбера 750
при первичном билиарном циррозе печени 806
зилеутон
при бронхиальной астме 124
зиннат см. цефуроксим-аксетил
зиртек см. цетирезин
зиулетон
при болезни Крона 611
при неспецифическом язвенном колите 645
золота препараты
при бронхиальной астме 135
зонд Линтона 946
зонд Сенгетакена-Блэкмора 946
зондирование дуоденальное
фракционное 737
слепое 743, 765
лечебное при ХНДП 481
зонтичный фильтр 279
зуд кожный 797
зуфло см зилеутон

И

ИВЛ
при обострении бронхиальной астмы 164
при обострении ХОБЛ 252
при осложненной пневмонии 80
режим CPAP 163
иглорефлексотерапия
при бронхиальной астме 187
при пневмонии 86
при хроническом некалькулезном холецистите 776
идиопатическая легочная артериальная гипертензия 302
идиопатический гемохроматоз 813
идиопатический легочный гемосидероз 335
идиопатический панкреатит 982
идиопатический фиброзирующий альвеолит 321
идрапаринукс натрия
при ТЭЛА 269
изаман 701
изафенин 701
избыточная гипокоагуляция 273
изихалер 144
изокет
при ахалазии кардии 359
изолипан 285
изоляция от аллергенов 101
изомальтазы недостаточность
врожденная 500
изопреналин
при бронхиальной астме 148
изопротеренол
влияние на содержание теофиллина 132
изоптин см верапамил
изосорбида динитрат
при ахалазии кардии 359
при эзофагоспазме 357
изосорбида-5-мононитрат
при легочной гипертензии 306
при легочном сердце 306
изохинолина производные
при эзофагоспазме 357
илопрост
при легочной гипертензии 291, 307
при легочном сердце 307
ИМАЗ 182
иматинит
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
имипенем-циластатин
при пневмонии 19
имипрамин
при синдроме раздраженного кишечника 727
иммунал
при дисбактериозе 596
при пневмонии 65
иммунитет антигистаминовый 102
иммунная тромбоцитопения 268
иммуновенин
при пневмонии 63
иммуноглобулин G4-ассоциированный холангит 790
иммуноглобулин
при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
противоаллергический 102
иммуноглобулины антиидиотипические 102
иммуноглобулины
при пневмонии 63
иммунодепрессанты
при аутоиммунном гепатите 907
иммуномодулирующие средства
при пневмонии 62
при хроническом вирусном гепатите 895
при хроническом некалькулезном холецистите 774
иммунорм
при дисбактериозе 596
иммунофан
при пневмонии 63
имодиум
при хроническом панкреатите 996

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

импульсный ток низкой частоты
при хроническом некалькулезном холецистите 775
имуран см. азатиоприн
инвазивная респираторная поддержка
при обострении ХОБЛ 252
ингакорт см флунизолид
ингаляционная терапия
при пневмонии 85
ингаляционные глюкокортикоиды 108
побочные действия 115
ингибиторы АПФ
при диастолической дисфункции 313
при легочной гипертензии 306
при легочном сердце 306
ингибиторы калликреин-протеазные
при хроническом панкреатите 988
ингибиторы протеазы
при хроническом вирусном гепатите С 892
ингибиторы протеолитических ферментов
при шоке 79
ингибиторы протонной помпы
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
ингибиторы фосфодиэстеразы 294
индандионы 269
индекс
Беста 602
Кноделя 849
массы тела 831
Мейо 809
насыщения билиарного холестерина 757
тяжести пневмонии 3
индуктотермия
при бронхиальной астме 178
при дискинезиях желчного пузыря 744
при пневмонии 85
при хроническом некалькулезном холецистите 775
инозин
при циррозе печени 924
инструментальное расширение кардиального отдела пищевода 360
инсулин
при хроническом панкреатите 995
инсулинорезистентность 832
инсулиносенситайзеры
при неалкогольном стеатогепатите 845
инсульт 262
интал плюс
при бронхиальной астме 146
интал
при бронхиальной астме физического усилия 195
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 652
интал см кромогликат натрия
интегрины 611
интерлейкин-11
при болезни Крона 611
интерлейкин-12
при хроническом вирусном гепатите 857
интерлейкин-2 64
при хроническом вирусном гепатите 857
интерстициальный гастрит 385
α-интерферон
при хроническом HBe-негативном вирусном гепатите В 873
при хроническом вирусном гепатите В 862
при хроническом вирусном гепатите С 887
при циррозе печени 918
γ-интерферон
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
интерферон
при неспецифическом язвенном колите 644
при пневмонии 64
при хроническом вирусном гепатите 853
интести-бактериофаг
при дисбактериозе 584
интетрикс
при дисбактериозе 580, 584
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом энтерите 558
интоксикация алкогольная 825
интраглобулин
при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
интралипид 521
при печеночной коме 975
при циррозе печени 923
интрон-А
при хроническом вирусном гепатите 855
инулин
при дисбактериозе 586
инфаркт-пневмония 275
инфезол 519
при циррозе печени 923
инфекционно-зависимая форма бронхиальной астмы 191
инфекционно-токсический шок 73
инфекционные осложнения
при острой печеночной недостаточности 968
инфицирование катетера 285
инфликсимаб
при болезни Крона 610
при неалкогольном стеатогепатите 847
при неспецифическом язвенном колите 642
инфузамин 520
при хроническом энтерите 565
инфузионная терапия
при астматическом статусе 170
инфузионно-трансфузионная терапия
при гастродуоденальном кровотечении 470
инфузолипол
при печеночной коме 975
ипекакуана, настой корня
при ХОБЛ 221
ипрадол
для купирования приступов при бронхиальной астме 147
ипратропиум бромид
для купирования приступов при бронхиальной астме 150
при ХОБЛ 213
ИРС-19
при ХОБЛ 228
искусственная регуляция дыхания 186
исрадипин
при ишемической болезни кишечника 669
при легочной гипертензии 289
исследование
ASTRONAUT 410
BREATHE-1 293
COLUMBUS 268
COMMAND 371
FACET 129
GOAL 128
INSPIRE 129
MAPPET-3 261
NOTT 310
OMNIUM 410
PEIT 338
PREVENT 277
истода отвар корня
при ХОБЛ 221
итоприд
при функциональной диспепсии 383
итраконазол
при дисбактериозе 581
ишемическая болезнь кишечника 67

Й

йодид калия при ХОБЛ 223
йодид натрия при ХОБЛ 223

К

К витамина дефицит 798
кава-фильтр 279
казеина гидролизат
при хроническом энтерите 565
кал бактериологическое исследование 574
календула
при дискинезиях желчного пузыря 744
цветков настой при хроническом некалькулезном холецистите 772

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

калефлон
при хроническом хеликобактерном гастрите 399
при язвенной болезни 454
калия дефицит, расчет 483
калия оротат
при хроническом панкреатите 995
каллезная язва лечение 462
калликреин-протеазные ингибиторы
при хроническом панкреатите 988
Калька постгепатитный вариант 749
кальций-Д3-никомед 120
при муковисцидозе 343
кальциолакс 707
кальцитонин лосося 120
кальцитонин
при первичном билиарном циррозе печени 808
кальцитрин 120
кальция билирубинат 753
кальция карбонат
при хроническом энтерите 559, 563
при язвенной болезни 443
кальция препараты 120
при хроническом энтерите 566
кальция хлорида электрофорез
при хроническом атрофическом гастрите 396
каналы хлора тучных клеток 121
канамицин
при печеночной коме 973
при пневмонии 21
канафлон
при дискинезиях желчного пузыря 743
кандидомикоз легких 60
кандиды
при бронхиальной астме 191
капусты сок при язвенной болезни 458
карбамазепин влияние на содержание теофиллина 132
карбенициллин
при пневмонии 13
при пневмонии 13
карбоксипептидаза 123
карболен
при хроническом энтерите 559
карбоцистеин
при пневмонии 62
при ХОБЛ 225
кардиальный цирроз печени 920
кардии ахалазия 359
кардиодилатация 360
кардиомагнил
при легочной гипертензии 299
кардиомиотомия 360
кариндациллин
при пневмонии 13
карловарская соль 704
при хроническом некалькулезном холецистите 772
L-карнитин
при хронической печеночной энцефалопатии 958
карсил
при хроническом вирусном гепатите 903
при циррозе печени 925
картофельный сок
при язвенной болезни 458
карфециллин
при пневмонии 13
Касла внутренний фактор 387
касторовое масло 702, 707
катерген
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом вирусном гепатите 903
при циррозе печени 926
катетеризация подключичной вены 260
кафиол см. регулакс
квамател
при хроническом панкреатите 986
квамател см. фамотидин
квартасоль
при хроническом панкреатите 989
Квика метод 279
квинаприл
при легочном сердце 307
КВЧ терапия
при бронхиальной астме 189
КВЧ-терапия
при язвенной болезни 461
кейтен
при пневмонии 17
кенакорт см триамцинолон
кестин см. эбастин
кетоконазол
при дисбактериозе 581
кетолиды
при пневмонии 28
кетотифен
при аллергическом гастроэнтерите 489
при эозинофильном гастроэнтерите 492
кетоцеф
при пневмонии 16
кефадим
при пневмонии 17
кефзол
при пневмонии 16
кефлекс
при пневмонии 18
кефлин
при пневмонии 16
кислорода активные формы 833
кислородотерапия
при астматическом статусе 168
при бронхиальной астме 160
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322
при легочной гипертензии 286
при легочном сердце 309
при обострении ХОБЛ 251
при осложненной пневмонии 80
при ТЭЛА 260
при ХОБЛ 230
при экзогенном аллергическом альвеолите 329
ситуационная 230
кислота аминокапроновая
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
кислотность в нижней трети пищевода 362
кистозно-фиброзная болезнь печени 791
китазамицин 27
китайский лимонник
при хроническом некалькулезном холецистите 774
кишечная микрофлора 569
при дисфункции сфинктера Одди 745
кишечная палочка
пневмония 56
-при хроническом некалькулезном холецистите 766
кишечника промывание
при печеночной коме 973
кишечного пищеварения коррекция
при хроническом атрофическом гастрите 392
кларитин см. лоратадин
кларитромицин
при дисбактериозе 579
при пневмонии 28
при хроническом хеликобактерном гастрите 398
при язвенной болезни 423
классификация
GINA-2006 93, 95
NYHA/WHO 282
неспецифического язвенного колита Монреальская 629
рефлюкс-эзофагитов 363
Сиднейская хронического гастрита 385
функциональных расстройств системы пищеварения 377
Хьюстонская хронического гастрита 386
клафоран
при пневмонии 16
при хроническом панкреатите 989
клебсиелла-пневмонии 47
клевудин
при хроническом вирусном гепатите 857
при хроническом вирусном гепатите В 867
клексан
в профилактике ТЭЛА 277
при ТЭЛА 269
клемастин

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при аллергическом гастроэнтерите 487
клетки Купфера 797, 834
климактерический синдром
состояние желчных путей 735
климатолечение
при хроническом панкреатите 998
клиндамицин
при пневмонии 30
клоксациллин
при пневмонии 11
клонорхоз
при хроническом некалькулезном холецистите 768
клостридийный дисбактериоз 580
Кноделя индекс 849
коагулопатия
при острой печеночной недостаточности 969
коагуляция
-лазерная
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
коагуляция плазменно-аргоновая
при эзофагите Барретта 376
коаксил
при функциональной диспепсии 380
коаксил см. тианептин
коактин
при пневмонии 11
кобамамид
при хроническом атрофическом гастрите 393
при хроническом панкреатите 995
при циррозе печени 927
кодеин
при хроническом энтерите 563
кодеин см метилморфин
кодеина фосфат при пневмонии 67
кодтерпин
при пневмонии 67
кожный зуд 797
при первичном билиарном циррозе печени 804
первичном склерозирующем холангите 787
кокарбоксилаза
при хроническом атрофическом гастрите 391
при циррозе печени 927
колазид см. балсалазид
колибактерин
при дисбактериозе 590
при хроническом панкреатите 996
при хроническом энтерите 559
колимицин см неомицин
колистин
при муковисцидозе 338
колит
дистальный язвенный 655
коллагеновый 664
лимфоцитарный 664
неспецифический язвенный 625
неязвенный хронический 671
коллагеновая спру 508, 543
коллагеновый колит 664
коллоидная стабильность желчи 753
коллоидный висмута субцитрат 450
колоноскопия
при неспецифическом язвенном колите 626
колоректальный рак
при первичном склерозирующем холангите 789
колхицин
при алкогольной болезни печени 829
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325
при первичном билиарном циррозе печени 804
при циррозе печени 930
кольцо Кайзера-Флейшера 817
кома
гипоксемическая 167
печеночная 971
пневмония 54
хлоргидропеническая 482
комбантрин
при хроническом некалькулезном холецистите 768
комбивент
при бронхиальной астме 146
при ХОБЛ 216
комиссуротомия 313
компенсан
при язвенной болезни 445
компресс полуспиртовой
при хроническом некалькулезном холецистите 775
компьтерная томографическая ангиография 261
конечное диастолическое давление в левом желудочке 312
кониваптан
при цирротическом асците 942
консенсус
Маастрихт III 428
Римский III 737
контактное растворение желчных камней 758
контрикал 79, 266
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
при острой печеночной недостаточности 969
при печеночной коме 977
при хроническом панкреатите 988
электродрегинг при хроническом панкреатите 997
контролок см. пантопрозол
концепция SMART 129
координакс см. низаприд
корватон см. молсидомин
кордарон
при ТЭЛА 260
короткой тонкой кишки синдром 553
кортеф см гидрокортизон
кортизон
при бронхиальной астме 117
кортинефф
при глютеновой энтеропатии 540
котазим-форте
при хроническом панкреатите 994
ко-тримоксазол
при болезни Уиппла 529
котролок см. пантопразол
кофранил 700
коэффициент
ослабления 754
холатохолестериновый 747, 753
креаторея
при хроническом панкреатите 994
креон
при дисбактериозе 593
при дисфункции сфинктера Одди 746
при муковисцидозе 341
при хроническом атрофическом гастрите 392
при хроническом панкреатите 987
при хроническом панкреатите 993
крестор см. розувастатин
Криглера-Найяра синдром 750
криоглобулинемический васкулит
при хроническом вирусном гепатите С 898
криопреципитат 266
криптогенный цирроз печени 917
критерии полного контроля астмы 128
крови переливание
при гастродуоденальном кровотечении 471
кровопотери степень 467
кровопускание
при идиопатическом гемохроматозе 814
при легочной гипертензии 285
кровотечение
гастродуоденальное 465
из варикозных вен пищевода 946
пищеводное при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 364
кровохлебки корень
при хроническом энтерите 561
кромогликат натрия
при аллергическом гастроэнтерите 489
при бронхиальной астме 121
Крона болезнь 598
Кронкхайта-Канада синдром 548

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов 837
крушины кора 699
ксантелазмы 797
ксилит
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 765, 772
Кузнецова массаж 182
кукурузные рыльца
при хроническом некалькулезном холецистите 770
экстракт при дискинезиях желчного пузыря 743
Купфера клетки 797
курантил
при бронхиальной астме 194
курение 208
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 364
при дискинезиях желчного пузыря 739
при дисфункции сфинктера Одди 745
курепар
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 770
КЩР нарушения
при дыхательной недостаточности 170

Л

лабильность бронхов 200
лаеннек
при хроническом вирусном гепатите 904
лазерная фотокоагуляция
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
при гастродуоденальном кровотечении 474
лазерное облучение крови
при бронхиальной астме 192
при хроническом панкреатите 998
при язвенной болезни 462
лазеротерапия
при бронхиальной астме 178
лазолван см амброксол
лаксакодил см. бисакодил
лаксатин см. бисакодил
лаксигал см пикосульфат натрия
лактитол
при хронической печеночной энцефалопатии 956
лактобактерин
при дисбактериозе 589
при хронической печеночной энцефалопатии 956
при хроническом энтерите 559
лактоза
при хронической печеночной энцефалопатии 956
лактозы недостаточность врожденная 499
лактострикт
при хронической печеночной энцефалопатии 959
лактофальк
при хронической печеночной энцефалопатии 955
лактофильтрум
при дисбактериозе 595
при хронической печеночной энцефалопатии 960
лактулоза
при дисбактериозе 586, 594
при запорах 704
при муковисцидозе 341
при острой печеночной недостаточности 967
при печеночной коме 973
при хронической печеночной энцефалопатии 955
лактусан
при дисбактериозе 587
ламивудин
при хроническом HBe-негативном вирусном гепатите В 874
при хроническом вирусном гепатите 856
при хроническом вирусном гепатите В 865
при циррозе печени 918
резистентность 866
ламивудин-устойчивый вирусный гепатит В 879
ламинарид 703
ламинолакт
при дисбактериозе 593
ланотеплаза 263
лансопразол
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
при функциональной диспепсии 382
при хроническом панкреатите 986
при эзофагите Барретта 376
при язвенной болезни 440
лапароскопическая холецистэктомия 760
ларипронт
при дисбактериозе 596
ласольван см амброксол
ласольван-ретард 226
латамокцеф
при пневмонии 17
латеральная панкреатоеюностомия
при хроническом панкреатите 988
лацидипин
при легочной гипертензии 289
левое предсердие, давление 313
левомицетин
при пневмонии 29
левофлоксацин
при пневмонии 35
при язвенной болезни 429
левый желудочек диастолическая функция 313
легалон
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом вирусном гепатите 903
при циррозе печени 925
легионеллезная пневмония 43
легкие, рост и развитие 208
легкое дыхание 145
легочная гипертензия 280
алгоритм лечения 299
антагонисты кальция 287
венозная 311
диспансерное наблюдение 316
пассивная 311
посткапиллярная 311
при системных заболеваниях соединительной ткани 315
при ТЭЛА 259
при ХОБЛ 236
при ХОБЛ 305
легочное сердце 305
легочный объем, хирургическое уменьшение 311
легочный синдром Рейно 315
ледин
при пневмонии 67
лейкопения, пневмония 54
лейкотриенов ингибиторы
при болезни Крона 611
лейкотриеновые рецепторы, блокаторы 124
лейкотриены 196
лекарственная бронхиальная астма 100
лекарственная гепатопатия 821
лептин
при неалкогольном стеатогепатите 833
лечебная программа
при гепатоцеребральной дистрофии 818
при идиопатическом гемохроматозе 814
при лекарственных гепатопатиях 821
при первичном билиарном циррозе печени 801
при первичном склерозирующем холангите 783
лечебное питание
при алкогольной болезни печени 826
при гепатоцеребральной дистрофии 818
при дискинезиях желчного пузыря 740
при дисфункции сфинктера Одди 745
при легочной гипертензии 303
при неалкогольном стеатогепатите 839

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при острой печеночной недостаточности 967
при первичном билиарном циррозе печени 801
при функциональной диспепсии 381
при хронической печеночной энцефалопатии 953
при хроническом атрофическом гастрите 389
при хроническом вирусном гепатите 852
при хроническом некалькулезном холецистите 762
при хроническом панкреатите 990
при циррозе печени 921
при цирротическом асците 934
при язвенной болезни 418
лечебный парацентез 939
лечебный режим
при дискинезиях желчного пузыря 738
при дисфункции сфинктера Одди 745
либексин
при пневмонии 67
лидокаин
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 651
лизалак
при дисбактериозе 586
Лизо-ТАФ-фактор 196
ликвамин 520
ликопид
при пневмонии 65
при ХОБЛ 228
при хроническом некалькулезном холецистите 774
ликорин
при ХОБЛ 221
ликреаза
при хроническом панкреатите 992
лимонника настойка
при пневмонии 65
лимонтар
при хроническом атрофическом гастрите 390
лимфаденопатия гастроэнтеральная 790
лимфангиолейомиоматоз 332
лимфангиэктазия интестинальная первичная 548
лимфома неходжкинская
при хроническом вирусном гепатите С 900
лимфосорбция
при печеночной коме 978
лимфоцитарный колит 664
лимфоцитаферез
при атопической бронхиальной астме 104
линезолид
при пневмонии 36
линекс
при дисбактериозе 589
при хронической печеночной энцефалопатии 956
линкозамиды
при пневмонии 29
линкомицин
при пневмонии 30
линкоцин см линкомицин
Линтона зонд 946
лиобил
при дискинезиях желчного пузыря 743
при желчнокаменной болезни 753
при хроническом некалькулезном холецистите 769
липамил см липоевая кислота
липовеноз 521
α-липоевая кислота
при неалкогольном стеатогепатите 841
при хроническом вирусном гепатите 905
при глютеновой энтеропатии 540
при печеночной коме 975
при хроническом атрофическом гастрите 391
при циррозе печени 924
липоксигеназа 123
ингибиторы 124
липофундин
при хроническом энтерите 566
при циррозе печени 923
литофальк
при желчнокаменной болезни 757
лодерикс см. сетастин
ложные нейромедиаторы 971
локсиглумид
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 366
ломефлоксацин
при пневмонии 35
лонгацеф
при пневмонии 16
лоперамид
при глютеновой энтеропатии 540
при дисбактериозе 594
при неспецифическом язвенном колите 654
при синдроме раздраженного кишечника 732
при хроническом панкреатите 996
при хроническом энтерите 563
лоракарбеф
при пневмонии 18
лоратадин
при аллергическом гастроэнтерите 488
лоридин
при пневмонии 16
лос-анджелесская классификация
рефлюкс-эзофагитов 363
хронических гепатитов 850
лосек
при острой печеночной недостаточности 969
Лоу синдром 503
ЛФК
при пневмонии 86
при ХОБЛ 234
льна семя
при хроническом хеликобактерном гастрите 400
отвар при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 367
Люси-Дрискола синдром 751
Люткенса сфинктер 742, 766
лямблиоз
кишечника при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
при хроническом некалькулезном холецистите 766

М

маалокс
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 367
при хроническом панкреатите 986
при язвенной болезни 445
Маастрихт III консенсус 428
магнагель
при язвенной болезни 446
магний
при хроническом некалькулезном холецистите 763
магнитно-резонансная томография
при первичном склерозирующем холангите 782
магнитотерапия
при бронхиальной астме 178
при язвенной болезни 461
магния карбонат основной
при язвенной болезни 443
магния нарушение всасывания 506
магния оксид
при язвенной болезни 443
магния сульфат
при бронхиальной астме физического усилия 195
при дискинезиях желчного пузыря 743
при обострении бронхиальной астмы 161
при печеночной коме 973
при хроническом некалькулезном холецистите 765
при хроническом некалькулезном холецистите 772
электрофорез
при хроническом некалькулезном холецистите 776
макмирор
при дисбактериозе 583
макрогол 706

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

макролиды
иммуномодулирующее действие 62
побочные эффекты 28
при бронхиальной астме 135
при пневмонии 24
макропен см мидекамицин
максаквин см ломефлоксацин
максиган
при хроническом панкреатите 984
при первичном билиарном циррозе печени 805
мальабсорбция 495
мальтофер
при нарушениях всасывания 524
мандол
при пневмонии 16
маннитол
при острой печеночной недостаточности 968
при печеночной коме 974
манометрия
билиарного протока 738
сфинктера Одди 747
маркумар 269
масло оливковое
при дискинезиях желчного пузыря 743
масло растительное
при хроническом некалькулезном холецистите 765
массаж
асимметричных зон интенсивный 182
живота при дискинезиях желчного пузыря 739
при бронхиальной астме 178
при муковисцидозе 337
при пневмонии 87
массивная ТЭЛА 258, 261
масс-спектрометрия 575
массы тела
индекс 515, 831
нормализация при дискинезиях желчного пузыря 740
мать-и-мачеха, отвар листьев
при ХОБЛ 221
МВТР 336
мебгидролин
при аллергическом гастроэнтерите 488
мебеверин
при дискинезиях желчного пузыря 741
при дисфункции сфинктера Одди 745
при синдроме раздраженного кишечника 725
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 984
мебеверин см. дюспаталин
мегакар
при дисбактериозе 579
при пневмонии 13
мегаэзофагус
при ахалазии кардии 361
меди нарушение всасывания 505
меди-F
при нарушениях всасывания 509
медрол
при бронхиальной астме 117
международное нормализованное отношение 268
международный индекс чувствительности тромбопластина 271
межжелудочковое взаимодействие 312
мезим
при первичном билиарном циррозе печени 807
мезим-форте 341
при дисбактериозе 593
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом атрофическом гастрите 392
при хроническом панкреатите 987
при хроническом панкреатите 992
мезлоциллин
при бактериальном холангите 788
мезопам
при ахалазии кардии 360
мезоциллин
при пневмонии 14
Мейгса синдром 318
Мейо индекс 809
мексиваптан
при цирротическом асците 942
мелаксен см. мелатонин
меланин 797
мелатонин
при язвенной болезни 451
мелипрамин
при хроническом некалькулезном холецистите 774
мелисса лекарственная
при дискинезиях желчного пузыря 744
мембранное пищеварение 494
Менетрие болезнь 405
мепакрин
при лямблиозе кишечника 551
меридиа 285
6-меркаптопурин
влияние на содержание теофиллина 132
при болезни Крона 609
при неспецифическом язвенном колите 639
меркэнзим
при хроническом панкреатите 994
меропенем
при муковисцидозе 338
при пневмонии 20
мертвое пространство дозируемое 187
месакол
при болезни Крона 607
при неспецифическом язвенном колите 635
месалазин см. аминосалициловая(5-) кислота
месна см мистаброн
местное лечение при язвенной болезни 462
метаболический ацидоз
коррекция 79
при печеночной коме 976
метаболический синдром 832
диагностические критерии 836
метадоксил
при алкогольной болезни печени 829
метамизол
при хроническом панкреатите 984
метандростендиол
при хроническом энтерите 564
при хроническом энтерите 564
при язвенной болезни 454
метацетин дыхательный тест 838
метациклин
при пневмонии 23
метацин
при дисбактериозе 594
при дискинезиях желчного пузыря 741
при дисфункции сфинктера Одди 745
при синдроме раздраженного кишечника 723
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 983
при язвенной болезни 433
метеоспазмил
при дисбактериозе 594
при синдроме раздраженного кишечника 729
при неспецифическом язвенном колите 654
метилксантины
при бронхиальной астме 130
метилморфин
при пневмонии 67
метилпреднизолон
при аутоиммунном гепатите 910
при болезни Крона 608
при бронхиальной астме 117
при неспецифическом язвенном колите 637
при циррозе печени 928
метилтерцбутилэфир 759
метилурацил
при хроническом панкреатите 995
метилцеллюлоза 704

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

метионина нарушение всасывания 500
метипред см метилпреднизолон
методика оценки вероятности ТЭЛА 259
метоклопрамид
побочные эффекты 365
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 365
при дискинезиях желчного пузыря 742
при ХНДП 480
при хроническом атрофическом гастрите 390
при хроническом некалькулезном холецистите 765
при язвенной болезни 452
метотрексат
при болезни Крона 609
при бронхиальной астме 135
при неспецифическом язвенном колите 640
при первичном билиарном циррозе печени 804
метронидазол
при бактериальном холангите 788
при болезни Крона 612
при дисбактериозе 581
при лямблиозе кишечника 551
при неалкогольном стеатогепатите 846
при неспецифическом язвенном колите 647
при неспецифическом язвенном колите местное применение 653
при первичном билиарном циррозе печени 806
при первичном склерозирующем холангите 787
при печеночной коме 973
при хронической печеночной энцефалопатии 956
при хроническом панкреатите 989
при хроническом хеликобактерном гастрите 398
при язвенной болезни 424
метформин
при неалкогольном стеатогепатите 844
мефоксин
при пневмонии 17
миакальцик 120
мидекамицин
при пневмонии 27
миелопид
при хроническом некалькулезном холецистите 774
мизопростол
при НПВП-гастропатии 409
при язвенной болезни 449
микоплазменная пневмония 43, 46
микоплазмы
при бронхиальной астме 191
при ХОБЛ 240
микофенолат
при первичном билиарном циррозе печени 805
при неспецифическом язвенном колите 641
микроволновая дециметровая терапия
при бронхиальной астме 178
при хроническом некалькулезном холецистите 775
при язвенной болезни 461
микролитиаз 736
билиарный 752
микрофлора кишечная 569
при дисфункции сфинктера Одди 745
микрохолецистостомия чреспеченочная
при хроническом панкреатите 999
микроциркуляции нарушения 483
милид см. проглумид
Миллера ангиографический индекс 261
милринон
при муковисцидозе 343
миндальное масло 707
минеральные воды
при хроническом атрофическом гастрите 396
при хроническом некалькулезном холецистите 776
при хроническом панкреатите 996
при язвенной болезни 460
минифаж 285
миотропные спазмолитики
при дискинезиях желчного пузыря 741
Мирицци синдром 760
мистаброн
при ХОБЛ 225
мицеллы жировые 755
мицеллярные свойства желчи 752
мицирин см неомицин
МИЧТ 271
МНО 271, 268
модивид
при пневмонии 16
модулон см. тримебутин
мозакс
при хроническом атрофическом гастрите 390
мозакс см. мосаприд
моксалактам
при пневмонии 17
моксам
при пневмонии 17
моксикам
при пневмонии 18
моксифлоксацин
при пневмонии 35
молекулярная альбуминопосредованная гемофильтрация
при печеночной коме 977
молсидомин
при ишемической болезни кишечника 669
при легочной гипертензии 297, 306
при легочном сердце 306
монаспор см цефсулодин
монобактамы
при пневмонии 19
моноклональная анти-IgE-иммуносорбция
при атопической бронхиальной астме 104
монокумарины 269
мономицин
при пневмонии 21
моноцид
при пневмонии 16
Монреальская классификация неспецифического язвенного колита 629
монтелукаст
при бронхиальной астме 124
моракселлы, пневмония 59
морская капуста 703
морфин
при ТЭЛА 258
при хроническом панкреатите 985
мосаприд
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 366
при функциональной диспепсии 383
при язвенной болезни 453
мотилак
при дискинезиях желчного пузыря 742
мотилиум
при дискинезиях желчного пузыря 742
при функциональной диспепсии 383
при хроническом атрофическом гастрите 390
при хроническом панкреатите 996
мотилиум см. домперидон
моторика пищевода 362
мофетил микофенолат
при аутоиммунном гепатите 913
МРТ
при неалкогольном стеатогепатите 836
мукалтин
при ХОБЛ 221
муковисцидоз 336
хронический панкреатит 982
мукодин см карбоцистеин
муколитики
при муковисцидозе 337
при пневмонии 61
мукофальк 703
при неспецифическом язвенном

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

колите 645
при синдроме раздраженного кишечника 721, 730
мультидиск 144
мультидофилюс
при дисбактериозе 593
Мэддрея индекс 828
Мэллори тельца 838
мята перечная
при дискинезиях желчного пузыря 744
при хроническом некалькулезном холецистите 770

Н

надолол
при кровотечении из варикозных вен пищевода 949
надропарин
при легочной гипертензии 304
при ТЭЛА 268
назобилиарный дренаж 793
налидиксовая кислота
при дисбактериозе 580
налкром
при эозинофильном гастроэнтерите 492
налоксон 258
при первичном билиарном циррозе печени 807
при первичном склерозирующем холангите 787
при хроническом панкреатите 985
налорфин 258
налтрексон
при первичном билиарном циррозе печени 807
при первичном склерозирующем холангите 787
наринэ
при дисбактериозе 592
наследственный панкреатит 982
настойка женьшеня
при дискинезиях желчного пузыря 739
насыщение раннее 378
натализумаб
при болезни Крона 611
при неспецифическом язвенном колите 645
натрия бензоат
при хронической печеночной энцефалопатии 958
натрия бикарбонат
при шоке 79
натрия гидрокарбонат
при язвенной болезни 443
натрия нуклеинат
при атопической бронхиальной астме 103
при пневмонии 64
натрия ограничение при цирротическом асците 934
натрия оксибутират
при печеночной коме 973
натрия тиосульфат
при хроническом панкреатите 995
натрия фенилацетат
при хронической печеночной энцефалопатии 958
натуротерапия 172
нафцил
при пневмонии 11
нафциллин
при пневмонии 11
нашатырно-анисовые капли
при ХОБЛ 224
неадекватный вирологический ответ 869
неалкогольная жировая болезнь печени 831
неалкогольный стеатогепатит
гистологические изменения 837
диагностические критерии 838
неатрофический гастрит 385
небулайзеры 106, 145
невротически-неврозоподобный синдром
при хроническом некалькулезном холецистите 773
негеномный эффект глюкокортикоидов 117
негрустин
при хроническом некалькулезном холецистите 774
недостаточность питания
степени 922
неинвазивная вентиляция легких
при обострении ХОБЛ 252
неинвазивная оксиметрия 311
нейролептаналгезия
при ТЭЛА 258
при хроническом панкреатите 985
нейромедиаторы ложные 971
нейсерии, пневмония 59
нейтропения, пневмония 54
некалькулезный холецистит 762
неклассифицируемая спру 543
нексиум см. эзомепразол
немассивная ТЭЛА 258
неовир
при хроническом вирусном гепатите 858
неоинтестопан см. аттапульгит
неомицин
при печеночной коме 973
при пневмонии 21
неонутрин 520
при циррозе печени 923
неорондекс 76
неосложненный асцит 930
непегилированные интерфероны
при хроническом вирусном гепатите С 887
непрямой массаж сердца
при ТЭЛА 260
нервно-психический вариант бронхиальной астмы 194
неробол см. метандростенолон
неспецифический язвенный колит 625
токсическая дилатация толстой кишки 654
нестероидные противовоспалительные средства
гастропатия 405
нетилмицин
при пневмонии 21
нетромицин см нетилмицин
нефракционированный гепарин 268
неязвенный колит 671
нигедаза
при хроническом атрофическом гастрите 392
нижняя полая вена, фильтры 279
низаприд
при язвенной болезни 453
низатидин
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 369
при хроническом панкреатите 986
при язвенной болезни 437
низкогорье 188
низкомолекулярные гепарины 268
никодин
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 768
при хроническом некалькулезном холецистите 770
никотин
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 653
никотиновая кислота, проба 750
никошпан
при ахалазии кардии 360
нимесулид
при хроническом панкреатите 985
Ниссена операция 373
нитраты
побочные эффекты 359
при ахалазии кардии 359
при ишемической болезни кишечника 669
при легочной гипертензии 306
при легочном сердце 306
при эзофагоспазме 357
пролонгированного действия
при легочной гипертензии 296
нитроглицерин
при желчной колике 764
при ишемической болезни кишечника 669
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
при хроническом панкреатите 984
нитроимидазолы
при пневмонии 36

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

нитроксолин
при дисбактериозе 580
нитросорбид
при ахалазии кардии 359
нитрофурановые соединения
при дисбактериозе 582
нифедипин
влияние на содержание теофиллина 132
при ахалазии кардии 360
при бронхиальной астме физического усилия 195
при дисфункции сфинктера Одди 745
при легочной гипертензии 288
при эзофагоспазме 357
нифуроксазид
при неспецифическом язвенном колите 647
при хроническом энтерите 558
новокаин
при хроническом панкреатите 985
электрофорез
при дискинезиях желчного пузыря 744
при ахалазии кардии 360
при хроническом некалькулезном холецистите 776
при хроническом панкреатите 998
новопассит
при хроническом некалькулезном холецистите 773
новосэвен
при острой печеночной недостаточности 969
нозокомиальная пневмония 48
номенклатура диет 1006, 1010
норадреналин
при шоке 78
норколут
при бронхиальной астме 193
нормазе
при хронической печеночной энцефалопатии 955
нормазе см. лактулоза
нормализация массы тела
при дисфункции сфинктера Одди 745
нормофлорин
при дисбактериозе 592
нортриптилин
при синдроме раздраженного кишечника 727
норфлоксацин
при дисбактериозе 580
при спонтанном бактериальном перитоните 945
ночная бронхиальная астма 198
ночная гипоксемия 310
но-шпа
при ахалазии кардии 360
при дискинезиях желчного пузыря 741
при дисфункции сфинктера Одди 745
при ТЭЛА 275
при хроническом атрофическом гастрите 393
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 984
при эзофагоспазме 358
НПВП
гастропатия 405
при легочной гипертензии 286
нуклеинат натрия
при дисбактериозе 596
при ХОБЛ 229
при хроническом некалькулезном холецистите 774
при хроническом панкреатите 996
нуклеиновокислый натрий
при гиперспленизме 963
нуклеозидные аналоги
коррекция дозы 868
нутритивный статус
коррекция при ХОБЛ 234
нутриэн 517
при циррозе печени 922
ньюкастловская костная болезнь 447

О

обезболивание
при ТЭЛА 258
обертывание грудное горячее
при бронхиальной астме 191
облепихи масло
при язвенной болезни 454
обливание
при бронхиальной астме 190
обменное переливание крови
при печеночной коме 977
обрацин см тобрамицин
объем кровопотери 467
овомин
при острой печеночной недостаточности 969
овса отвар
при хроническом энтерите 561
Одди сфинктер 735
дисфункция 744
одестон
при дискинезиях желчного пузыря 742
при дисфункции сфинктера Одди 745
при постхолецистэктомическом синдроме 748
при ферментной недостаточности 746
при хроническом некалькулезном холецистите 770
одуванчик лекарственный
при дискинезиях желчного пузыря 744
озокерита аппликации
при дискинезиях желчного пузыря 744
при пневмонии 86
при хроническом некалькулезном холецистите 776
окружность мышц плеча 515
оксазолидиноны
при пневмонии 36
оксалатурия кишечная 526
оксафенамид
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 770
оксациллин
при дисбактериозе 579
при пневмонии 11
окселадин
при пневмонии 67
оксигенотерапия
при астматическом статусе 168
при бронхиальной астме 160
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322
при легочной гипертензии 286
при легочном сердце 309
при обострении ХОБЛ 251
при пневмонии 79
при ХОБЛ 230
при экзогенном аллергическом альвеолите 329
оксид азота
ингаляции 311
при легочной гипертензии 296
оксидативный стресс 833
оксиметацил см оксиметилурацил
оксиметилурацил
при ХОБЛ 229
оксиметрия неинвазивная 311
окситропиум бромид
для купирования приступов при бронхиальной астме 151
при ХОБЛ 213
оксифенизатин см. изафенин
8-оксихинолина производные
при хроническом атрофическом гастрите 392
оксокислоты 796
октагам
при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
при пневмонии 63
октасульфат сахарозы 367
октреотид
при синдроме раздраженного кишечника 727
при хроническом панкреатите 987
октреотид см. соматостатин
олеандомицин
влияние на содержание теофиллина 132
при дисбактериозе 579
при пневмонии 26
олететрин

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при пневмонии 26
оливковое масло
при дискинезиях желчного пузыря 743
олиговит
при циррозе печени 924
олигосахариды
при дисбактериозе 586
оликард
при эзофагоспазме 357
олиметин
при хроническом некалькулезном холецистите 772
олсалазин
при неспецифическом язвенном колите 635
омализумаб
при бронхиальной астме 135
омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 651
омепразол
при гастродуоденальном кровотечении 473
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
при острой печеночной недостаточности 969
при функциональной диспепсии 382
при хроническом панкреатите 986
при хроническом хеликобактерном гастрите 398
при эзофагите Барретта 376
при язвенной болезни 425
при язвенной болезни 439
омнипен
при пневмонии 12
ондансетрон
при функциональной диспепсии 383
при первичном склерозирующем холангите 787
оперативное лечение
при желчнокаменной болезни 760
описторхоз
при хроническом некалькулезном холецистите 766, 768
ораза
при хроническом атрофическом гастрите 392
орацеф
при пневмонии 18
орнитин-аспарагинат
при острой печеночной недостаточности 968
орнитин-аспартат
при острой печеночной недостаточности 967
при хронической печеночной энцефалопатии 957
орницетил
при печеночной коме 974
при хронической печеночной энцефалопатии 957
оротат калия
при хроническом панкреатите 995
орципреналин
для купирования приступов при бронхиальной астме 147
ослабления коэффициент 754
остеопороз
при первичном билиарном циррозе печени 807
при первичном склерозирующем холангите 788
стероидный 120
остеотаб 120
острая дыхательная недостаточность
при пневмонии 80
острая печеночная недостаточность 966
при отравлении бледной поганкой 970
острый респираторный дистресс-синдром 82
ответ вирологический 869
отек головного мозга
при острой печеночной недостаточности 968
отек легких
при пневмонии 83
отеки
при легочном сердце 309
отилоний см. спазмомен
отилония бромид 741
отилония бромид
при синдроме раздраженного кишечника 726
при эзофагоспазме 358
открытая холецистэктомия 760
отруби
при дисфункции сфинктера Одди 745
пшеничные 703
отток желчи
при дисфункции сфинктера Одди 745
отхаркивающие средства
при пневмонии 61
при ХОБЛ 220
офлоксацин
при пневмонии 34
при спонтанном бактериальном перитоните 945
при хроническом некалькулезном холецистите 768

П

пакселадин см окселадин
паллиативные операции
при циррозе печени 964
палочка кишечная
при хроническом некалькулезном холецистите 766
панангин
при нарушениях всасывания 523
панатус см бутамират
пангрол 341
панзим-форте
при хроническом панкреатите 992
панзинорм
при хроническом атрофическом гастрите 391
при хроническом панкреатите 993
панкреатин 341
при дисбактериозе 593
при хроническом атрофическом гастрите 392
при хроническом панкреатите 992
панкреатит
аутоиммунный 791
билиарный 760
состояние сфинктера Одди 738
хронический 980
панкреатические ферменты
при хроническом панкреатите 987
панкреатический проток
манометрия 738
стентирование 747
панкреатическое расстройство сфинктера Одди 746
панкреатоеюностомия латеральная
при хроническом панкреатите 988
панкреон 341
панкреофлат 341
при хроническом панкреатите 993
панкурмен
при хроническом атрофическом гастрите 392
панорал
при пневмонии 18
пантокрин
при дискинезиях желчного пузыря 739
при пневмонии 65
при хроническом некалькулезном холецистите 774
пантопразол
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
при хроническом панкреатите 986
при функциональной диспепсии 382
при язвенной болезни 440
панцитрат
при дисбактериозе 593
при дисфункции сфинктера Одди 746
при муковисцидозе 341
при хроническом панкреатите 993
папаверин
при дисфункции сфинктера

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

Одди 745
при синдроме раздраженного кишечника 724
при ТЭЛА 275
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 984
при эзофагоспазме 358
при дискинезиях желчного пузыря 741
папиллосфинктеротомия
эндоскопическая 788
при хроническом панкреатите 988
при хроническом панкреатите 999
парадоксальный бронхоспазм 126
парадоксальный пульс 154
паранефральные новокаиновые блокады
при хроническом некалькулезном холецистите 765
парафина аппликации
при дискинезиях желчного пузыря 744
при пневмонии 86
при хроническом некалькулезном холецистите 776
парацентез
диагностический 932
лечебный 939
парацетамол
при болезни Жильбера 750
при хроническом панкреатите 984
острая печеночная недостаточность 970
парентеральное питание 518
при муковисцидозе 337
при хроническом панкреатите 995
париет см. рабепразол
нарциальная дыхательная недостаточность 310
патогенная кишечная палочка 580
патоморфология
при первичном склерозирующем холангите 782
пегасис
при хроническом вирусном гепатите 855
пегилированные интерфероны
-при хроническом вирусном гепатите С 887
при хроническом вирусном гепатите 854
при хроническом вирусном гепатите В 862
при циррозе печени 919
при хроническом вирусном гепатите 855
пее-хоо
при язвенной болезни 446
пектин
при дисбактериозе 586
пелентан 269
пелоидотерапия
при хроническом панкреатите 998
пенглаб
при пневмонии 12
пенетракс см эноксацин
D-пеницилламин
при гепатоцеребральной дистрофии 818
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325
при первичном билиарном циррозе печени 805
пенициллиназа 10
пенициллины
побочные эффекты 14
полусинтетические
второе поколение 13
первое поколение 10
третье поколение 14
при пневмонии 9
пентагастрин
при хроническом атрофическом гастрите 390
пентаглобин
при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
пентаса
при болезни Крона 607
при неспецифическом язвенном колите 634
при неспецифическом язвенном колите местное применение 650
пентоксил
при гиперспленизме 963
пентоксифиллин
при алкогольной болезни печени 828
при алкогольном гепатите 830
при неалкогольном стеатогепатите 842
пентрексил
при пневмонии 12
пепсид см. фамотидин
пепсидил
при хроническом атрофическом гастрите 391
пепсин
при хроническом атрофическом гастрите 391
пептипак
при язвенной болезни 425
пепфиз
при синдроме раздраженного кишечника 729
первичный билиарный цирроз печени 795
первичный склерозирующий холангит 779
первой линии терапия
при хроническом хеликобактерном гастрите 398
перегрузки железом синдром 814
перекисное окисление липидов 833
перекрестные аллергогенные свойства 100
перекрестные аутоиммунные синдромы 810
переливание крови
при гастродуоденальном кровотечении 471
переменное магнитное поле
при хроническом панкреатите 997
пересадка печени
при первичном склерозирующем холангите 789
при циррозе печени 964
перидуктулярный фиброз 800
перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела 780
перитол см. ципрогептадин
перитонеальный диализ
при печеночной коме 978
перитонеовенозное шунтирование 941
перитонит спонтанный бактериальный 943
персен
при функциональной диспепсии 380
при хроническом некалькулезном холецистите 774
при хроническом неязвенном колите 675
пертуссин
при ХОБЛ 223
перфузионный дефицит 261
песок желчный 752
петлевые диуретики
при цирротическом асците 936
петрушка
при хроническом некалькулезном холецистите 770
пефлоксацин
при пневмонии 34
при хроническом некалькулезном холецистите 768
печени кистозно-фиброзная болезнь 791
печени поражения при муковисцидозе 342
печени цирроз 916
состояние желчных путей 735
печеночная кома 971
печеночная недостаточность острая 966
печеночная энцефалопатия 949
печеночно-клеточная дисхолия 747
печень ассистирующая
при печеночной коме 978
ПИ 271
пивампициллин
при пневмонии 12
пижмы отвар
при хроническом некалькулезном холецистите 772

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

пиковая скорость выдоха 154, 200
пикосульфат натрия 702
пилорид
при язвенной болезни 436
пилоцид см. коллоидный висмута субцитрат
пинавериум
при хроническом энтерите 564
пинаверия бромид
при дискинезиях желчного пузыря 741
при дисфункции сфинктера Одди 745
при синдроме раздраженного кишечника 726
при хроническом панкреатите 984
пиоглитазон
при неалкогольном стеатогепатите 845
пиопен
при пневмонии 13
пиперациллин
при муковисцидозе 338
при пневмонии 14
при хроническом некалькулезном холецистите 768
при хроническом панкреатите 989
пипольфен см. прометазин
пипрацил
при пневмонии 14
пирензепин
при язвенной болезни 434
пиридоксальфосфат
при печеночной коме 975
при хроническом вирусном гепатите 905
при циррозе печени 927
пирилакс см. бисакодил
периндоприл
при легочном сердце 307
пируватдегидрогеназа 796
пирфенидон
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
питание лечебное
при алкогольной болезни печени 826
при гепатоцеребральной дистрофии 818
при дискинезиях желчного пузыря 740
при дисфункции сфинктера Одди 745
при острой печеночной недостаточности 967
при первичном билиарном циррозе печени 801
при первичном склерозирующем холангите 783
при функциональной диспепсии 381
при хроническом атрофическом гастрите 389
при хроническом вирусном гепатите 852
при хронической печеночной энцефалопатии 953
при хроническом панкреатите 990
при циррозе печени 921
при цирротическом асците 934
питательные смеси
при циррозе печени 922
питрессин
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
питуитрин
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
пищеварение
при дисфункции сфинктера Одди 746
пищеварения нарушенного синдром 494
пищевая бронхиальная астма 198
пищевод Барретта
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 363
пищевода дискинезия гипермоторная 357
пищеводное кровотечение
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 364
пищеводный сфинктер нижний
давление 359
пищевые продукты, содержащие салицилаты 197
плазма
антигемофильная
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
свежезамороженная 266
при гастродуоденальном кровотечении 472
при печеночной коме 976
плазмаферез
при атопической бронхиальной астме 104
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
при неспецифическом язвенном колите 646
при первичном билиарном циррозе печени 807
при первичном склерозирующем холангите 788
при печеночной коме 978
при хронической печеночной энцефалопатии 960
при хроническом панкреатите 989
при экзогенном аллергическом альвеолите 329
плазмин 262
плазминоген 262
плантаглюцид
при хроническом атрофическом гастрите 390
платифиллин
при дисбактериозе 594
при дискинезиях желчного пузыря 741
при дисфункции сфинктера Одди 745
при синдроме раздраженного кишечника 723
при хроническом панкреатите 983
при хроническом энтерите 562
при эзофагоспазме 358
при язвенной болезни 433
плеврит 318
пневмококковая пневмония 41
пневмонии 1
амбулаторное лечение 4
аминогликозиды 20
аминопенициллины 11
антибактериальная терапия длительность 5, 6
антибактериальная терапия оценка эффективности 5
антибактериальная терапия принципы 5
антиоксидантная терапия 65
бета-лактамные антибиотики 7
гликопептиды 31
диклоксациллин 11
затяжная пневмония 89
изоксазолилпенициллины 10
карбапенемы 19
карбоксипенициллины 13
кетолиды 28
классификация 1
клоксациллин 11
левомицетин 29
летальность 4
линкозамиды 29
макролиды 24
монобактамы 19
нафциллин 11
нитроимидазолы 36
оксациллин 11
пенициллины 9
питание 5
показания к госпитализации 2
полимиксины 31
при легочной гипертензии 285
режим 2
рифампицины 30
система PORT 3
система PSI 3
тетрациклины 23
уреидопенициллины 14
физиотерапия 85
флуклоксациллин 11
фторхинолоны 34
хиноксолины 36
цефалоспорины 15
шкала CRB-65 3
в отделении реанимации 52
пневмоторакс
при муковисцидозе 343
пневмоцистная пневмония 60

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

«по требованию» лечение 140
при язвенной болезни 457
поверхностный гастрит 385
подводный искровой разряд 758
поджелудочной железы резекция
при хроническом панкреатите 989
подорожник, настой листьев
при ХОБЛ 221
подсолнечное масло
при хроническом некалькулезном холецистите 772
поздняя астматическая реакция 117
позиционный дренаж
при муковисцидозе 337
показатель DALY 206
полиамин 519
при хроническом энтерите 565
поливитаминные препараты
при первичном билиарном циррозе печени 801
при муковисцидозе 341
при хроническом атрофическом гастрите 391
при хроническом вирусном гепатите 905
полиглюкин 75
при печеночной коме 976
при хроническом панкреатите 990
поликарбофил 704
полимеразы ингибиторы
при хроническом вирусном гепатите С 892
полимиксины
при пневмонии 31
полиморфизм гена АПФ 307
полиоксидоний
при пневмонии 64
полифепан
при дисбактериозе 595
при неспецифическом язвенном колите 646
при хроническом энтерите 559
при хроническом энтерите 564
полифер
при хроническом панкреатите 990
полифитохол
при хроническом некалькулезном холецистите 770
полиэтиленгликоль 706
поллютанты 100
полный вирологический ответ 869
полькортолон см триамцинолон
пороки сердца врожденные 313
портальная гипертензия 930
портальные тракты пустые 800
портокавальное шунтирование тотальное
при циррозе печени 964
портолак
при дисбактериозе 586
при хронической печеночной энцефалопатии 955
портолак см. лактулоза
порто-пульмональная гипертензия 314
портосистемная энцефалопатия 949
постгепатитный вариант Калька 749
постпрандиальный дистресс-синдром 379
пострезекционный синдром короткой тонкой кишки 553
постуральный дренаж
при бронхиальной астме 182
при бронхоэктатической болезни 256
постхолецистэктомический синдром 747
постэпителиальная защита 362
почечная недостаточность
при шоке 80
пребиотики
при дисбактериозе 585
при дисфункции сфинктера Одди 746
предкаменная стадия ЖКБ 752
предменструального напряжения синдром
состояние желчных путей 735
преднизолон
при аутоиммунном гепатите 909
при болезни Крона 608
при бронхиальной астме 117
при гиперспленизме 963
при гистиоцитозе Х легких 333
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 323
при неспецифическом язвенном колите 636
при неспецифическом язвенном колите местное применение 649
при первичном билиарном циррозе печени 803
при первичном склерозирующем холангите 785
при перекрестном аутоиммунном синдроме 810
при печеночной коме 977
при токсическом фиброзирующем альвеолите
при циррозе печени 928
при экзогенном аллергическом альвеолите 328
предсердная баллонная септостомия 299
прекалликреин 263
пресс брюшной
при дискинезиях желчного пузыря 739
престариум см пириндоприл
прецеф
при пневмонии 16
преэпителиальная защита 362
примадофилус
при дисбактериозе 589
приступ бронхиальной астмы 154
проба
с никотиновой кислотой 750
с ограничением энергетической ценности пищи 749
пробантин
при хроническом панкреатите 983
пробиотики
при дисбактериозе 587
при неспецифическом язвенном колите 654
пробифор
при дисбактериозе 588
прогестерон
при лимфангиолейомиоматозе 332
проглумид
при язвенной болезни 442
прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 792
прозерин
при ХНДП 480
прокинетики
при дискинезиях желчного пузыря 742
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 365
проктит язвенный 655
проктосигмоидит
местное лечение 677
пролиферация холангиол 800
промедол
при хроническом панкреатите 985
прометазин
при аллергическом гастроэнтерите 488
промывания гастродуоденальные
при ХНДП 481
проникновение антибактериальных средств в желчь 766
пропилтиоурацил
при алкогольной болезни печени 829
пропионат эфир 759
пропофол
при первичном склерозирующем холангите 787
пропранолол
при кровотечении из варикозных вен пищевода 949
прорыв биохимический 868
прорыв вирологический 868
простаноиды 292
простафлин
при пневмонии 11
простациклин 292
пространства Диссе 930
протаб
при язвенной болезни 444
протамина сульфат 268
протеазы ингибиторы
при хроническом вирусном гепатите С 892
протеин С активированный 73

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

протеиноз легких альвеолярный 334
протейный дисбактериоз 580
противовирусная терапия
при хроническом вирусном гепатите 852
при циррозе печени 918
противовоспалительные средства
при бронхиальной астме 108
при бронхоэктатической болезни 255
противогриппозная вакцина
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322
противокашлевые средства
при пневмонии 66
противорецидивное лечение
при язвенной болезни 456
протонная помпа 368
протромбиновое время 279
протромбиновый индекс 271
проурокиназа
при ТЭЛА 265
профилактика
ГЭРБ 373
при хроническом некалькулезном холецистите 778
ТЭЛА 276
проходимость бронхов 200
псевдокист дренирование
при хроническом панкреатите 988
псевдомеланоз толстой кишки 700
псевдотуморозный панкреатит 1001
психологическая поддержка
при легочной гипертензии 286
психотерапия
при функциональной диспепсии 381
при хроническом некалькулезном холецистите 774
пульмикорт-суспензия
дозы для небулизации 114
при бронхиальной астме 113
пульмозим см дорназа-альфа
пульс парадоксальный 154
пуринетол см. 6-меркаптопурин
пуролаза 263
пустые портальные тракты 800
пьезоэлектрическая генерация ударных волн 758
рабепразол
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
при хроническом панкреатите 986
при эзофагите Барретта 376
при язвенной болезни 426
при язвенной болезни 441
при функциональной диспепсии 382
радиационные поражения кишечника 687
разветвленные аминокислоты
при лекарственных гепатопатиях 822
разгрузочные дни
при хроническом некалькулезном холецистите 762
разгрузочный период
при голодании173
раздраженного кишечника синдром 714
разряд подводный искровой 758
рак пищевода
при ахалазии кардии 361
рамнил 700
ранитидин
при гастродуоденальном кровотечении 473
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 369
при функциональной диспепсии 382
при хроническом панкреатите 986
при хроническом хеликобактерном гастрите 400
при язвенной болезни 436
раннее насыщение 378
раствор Рингера-Локка
при хроническом панкреатите 989
растворение желчных камней 754
контактное 758
расширение кардиального отдела пищевода инструментальное 360
реабилитация
при ХОБЛ 233
реакция астматическая поздняя 117
реамберин
при пневмонии 65
при хронической печеночной энцефалопатии 960
реасек
при хроническом энтерите 563
реаферон
при неспецифическом язвенном колите 644
при пневмонии 64
при хроническом вирусном гепатите 855
ревалгин
при хроническом панкреатите 984
ревеня корень 699
реглан см. метоклопрамид
регулакс 700
регулятор дыхания 186
регуляция дыхания искусственная 186
редукция легочного объема хирургическая 233
режим лечебный
при дискинезиях желчного пузыря 738
при дисфункции сфинктера Одди 745
при первичном билиарном циррозе печени 801
при циррозе печени 920

Р

резекция
головки поджелудочной железы
при хроническом панкреатите 989
желудка
состояние желчных путей 735
поджелудочной железы
при хроническом панкреатите 989
резистентная язвенная болезнь 463
резистентность слизистой пищевода 362
резистентный асцит 930
резистопен
при пневмонии 11
реимплантация кишечной микрофлоры
при хроническом атрофическом гастрите 393
при хроническом энтерите 558
рекомбинантный ГМ-КСФ 334
рекомендации по лечению
болезни Крона Британского общества гастроэнтерологов 617
воспалительных заболеваний кишечника британские 660
ректороманоскопия
при неспецифическом язвенном колите 626
ремикейд см. инфликсимаб
ремоделирование
правого желудочка 311
стенки легочных сосудов 282
ренни
при язвенной болезни 443
реоглюман
при хроническом панкреатите 990
реомакродекс см реополиглюкин
реополиглюкин 75
при печеночной коме 976
при ТЭЛА 259
при хроническом панкреатите 990
репаранты
при язвенной болезни 453
респираторный алкалоз 170
ретаболил
при нарушениях всасывания 522
при хроническом панкреатите 996
при язвенной болезни 454
ретафил
при бронхиальной астме 133
ретеплаза 263
ретинол
при первичном билиарном циррозе печени 801
ретроперитонеальный фиброз 790
рефлекторная зона Боаса 775
рефлюкс-гастрит реактивный хронический 404
рефлюкс-эзофагит эрозивный 371
рефортан 76

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

рефрактерный асцит 930
рецепторы Toll-like 892
рецепторы холинергические 150
рецепторы эндотелина 292
рибавирин
при хроническом вирусном гепатите 856
рибоксин
при хроническом вирусном гепатите 905
при хроническом панкреатите 995
при циррозе печени 924
рибомунил
при ХОБЛ 228
рибофлавин-мононуклеотид
при печеночной коме 975
рикошет вирусный 868
Римский III консенсус 737
по функциональной диспепсии 377
Рингера-Локка раствор
при хроническом панкреатите 989
рисово-компотная диета 762
рифадин см рифампицин
рифаксимин
при печеночной коме 973
при хронической печеночной энцефалопатии 956
рифамицин
при пневмонии 30
при язвенной болезни 429
рифампицин
влияние на содержание теофиллина 132
при первичном билиарном циррозе печени 806
при первичном склерозирующем холангите 787
при пневмонии 30
при прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе 793
рифоцин см рифамицин
ровамицин см спирамицин
розиглитазон
при неалкогольном стеатогепатите 845
розувастатин
при ишемической болезни кишечника 668
роксатидин
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 369
при язвенной болезни 437
рокситромицин
при пневмонии 27
ромазулон
при хроническом энтерите 561
ромашки
цветков настой
при хроническом некалькулезном холецистите 772
при хроническом энтерите 561
рондекс
при хроническом панкреатите 990
рондомицин см метациклин
ронколейкин
при хроническом вирусном гепатите С 894
ронколейкин см интерлейкин-2
ропивокаин
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 652
ростовые факторы
при циррозе печени 920
ротахалер 144
Ротора синдром 751
роферон А
при хроническом вирусном гепатите 855
рулид см рокситромицин
рутацид
при язвенной болезни 446
рыльца кукурузные
при хроническом некалькулезном холецистите 770

С

Савари-Миллера классификация рефлюкс-эзофагитов 363
сайтотек см. мизопростол
салицилаты в пищевых продуктах 197
салозинал
при неспецифическом язвенном колите 635
салофальк
при болезни Крона 607
при неспецифическом язвенном колите 632
при неспецифическом язвенном колите местное применение 650
сальбен
при бронхиальной астме 145
сальбутамол
при бронхиальной астме 127, 145
при ХОБЛ 214
сальбутамола гемисукцинат
при ХОБЛ 216
сальгим
при бронхиальной астме 145
сальгим см сальтос
сальметерол
при бронхиальной астме 126
при ХОБЛ 215
сальметерол см вольмакс
сальмефамол
при бронхиальной астме 146
сальтос
при бронхиальной астме 127
сальтос см сальбутамола гемисукцинат
самомассаж живота
при дискинезиях желчного пузыря 739
санаторно-курортное лечение
при дискинезиях желчного пузыря 744
при хроническом некалькулезном холецистите 777
сандиммун см. циклоспорин А
сандоглобулин
при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
при пневмонии 63
сандостатин
при хроническом панкреатите 988
при хроническом энтерите 563
сандостатин см. соматостатин
сапарал
при хроническом некалькулезном холецистите 774
саркоидоз легких 344
сатаваптан
при цирротическом асците 942
сауна
при бронхиальной астме 192
сахаразы недостаточность врожденная 499
сахарный диабет
при идиопатическом гемохроматозе 815
при муковисцидозе 342
состояние желчных путей 735
стероидный 119
пневмония 54
сахарозы октасульфат 367
сбор желудочный 700
свежезамороженная плазма 266
при печеночной коме 976
светолечение
при синдроме Криглера-Найяра 751
СВЧ-терапия
при дискинезиях желчного пузыря 744
при пневмонии 86
при хроническом некалькулезном холецистите 775
связывания чисел тест 951
седативные средства
при дискинезиях желчного пузыря 739
при дисфункции сфинктера Одди 745
при функциональной диспепсии 380
при хроническом некалькулезном холецистите 773
седуксен
при печеночной коме 973
секреторной отдачи феномен 438
секурапен
при пневмонии 14
селезенки удаление
при циррозе печени 964
селезеночной артерии эмболизация 964
селективность адреностимуляторов 125

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

селлсепт
при аутоиммунном гепатите 913
селлсепт см. микофенолата мофетил
сенаде см. сенадексин
сенадексин 700
Сенгетакена-Блэкмора зонд 946
сенны настой 700
сенситайзеры стероидные 643
сепсис 68
септический шок 68
сердечные гликозиды
при легочной гипертензии 298, 308
при легочном сердце 308
сердечный индекс 288
серевент см сальметерол
серетид
при бронхиальной астме 115
при бронхиальной астме 128
серетид-мультидиск
при ХОБЛ 219
серологические изменения
при первичном склерозирующем холангите 782
сетастин при аллергическом гастроэнтерите 487
сиалоаденит склерозирующий 790
сибутрамин 286
Сиднейская классификация хронического гастрита 385
сизомицин
при пневмонии 21
силденафил
при легочной гипертензии 294
силибор
при циррозе печени 925
силимар
при циррозе печени 926
силимарин
при острой печеночной недостаточности 970
при первичном билиарном циррозе печени 805
симбикорт
при бронхиальной астме 129
симбикорт-турбухалер
при ХОБЛ 219
симетикон
при синдроме раздраженного кишечника 729
симптом языков пламени 375
симулект см. базиликсимаб
синбиотики
при дисбактериозе 592
сингулар см монтелукаст
синдром
Калька постгепатитный 749
CREST 315
Байлера 792
гепаторенальный 961
гипервязкости крови 314
гиперспленизма 928
Дабина-Джонсона 751
ДВС при острой печеночной недостаточности 969
при печеночной коме 976
желтых ногтей 318
Криглера-Найяра 750
Люси-Дрискола 751
мальдигестии
при хроническом панкреатите 994
Мейгса 318
метаболический 832
Мирицци 760
отмены глюкокортикоидов 119
перегрузки железом 814
постхолецистэктомический 747
раздраженного кишечника 714
Рейно легочный 315
Ротора 751
сонных апноэ 314
Шегрена 315
синдромы аутоиммунные перекрестные 810
синегнойная палочка
при муковисцидозе 338
при пневмонии 55
синегнойный дисбактериоз 580
синекод см бутамират
синкумар 269
синусоидальные модулированные токи
при дискинезиях желчного пузыря 744
при хроническом некалькулезном холецистите 775
при хроническом панкреатите 998
при хроническом хеликобактерном гастрите 403
синюхи настой корня
при ХОБЛ 221
системные болезни соединительной ткани
состояние желчных путей 735
ситаксентан
при легочной гипертензии 294
склеродермия
и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 362
склерозанты
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
склерозирующий сиалоаденит 790
склеротерапия
инъекционная
при гастродуоденальном кровотечении 474
эндоскопическая
при ахалазии кардии 360
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
слабилен см пикосульфат натрия
слабительные средства 698
сладж билиарный 736, 752
слепые дуоденальные зондирования 743, 765
слизистая пищевода
резистентность 362
смекта
при дисбактериозе 595
смекта см. диосмектит
СМТ
при хроническом некалькулезном холецистите 775
сода
при язвенной болезни 443
соевая энтеропатия 509, 544
соединение гастроэзофагеальное 362
сок желудочный
при хроническом атрофическом гастрите 391
солизим
при хроническом атрофическом гастрите 392
солкосерил
при язвенной болезни 453
солодки корень
при ХОБЛ 221
солукортэф см гидрокортизон
солу-медрол
при бронхиальной астме 117
соляная кислота разведенная
при хроническом атрофическом гастрите 392
солярный синдром 774
соматостатин
при гастродуоденальном кровотечении 472
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
при хроническом панкреатите 988
соматофальк см. соматостатин
сомилаза
при хроническом атрофическом гастрите 392
сонные апноэ 314
сонография
при первичном склерозирующем холангите 782
сопольkорт см гидрокортизон
сопротивление оттоку желчи 737
сорбит
для оценки функции желчного пузыря 736
при дискинезиях желчного пузыря 743
при печеночной коме 973
при хроническом некалькулезном холецистите 765, 772
сорбитол
при печеночной коме 974
спазган
при хроническом панкреатите 984
спазмолитики
миотропные
при дискинезиях желчного пузыря 741
при ахалазии кардии 360
при ХНДП 480
при язвенной болезни 453
спазмомен

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при дисбактериозе 594
спазмомен см. отилония бромид
спарфлоксацин
при пневмонии 35
спейсер 144
спейсферрон
при нарушениях всасывания 525
спектробид
при пневмонии 12
спелеотерапия
при бронхиальной астме 188
спинхалер 144
спирамицин
при пневмонии 27
спирива см тиотропиум бромид
спирометрия 206
спиронолактон
при легочной гипертензии 308
при цирротическом асците 936
спланхнотомия торакоскопическая
при хроническом панкреатите 988
спленэктомия
при циррозе печени 964
спонтанный бактериальный перитонит 943
споробактерин
при дисбактериозе 590
спру гипогаммаглобулинемическая 541
спруподобные заболевания 508
среднегорье 188
стабизол 76
стабилизаторы клеточных мембран
при бронхиальной астме 121
сталамин см. соматостатин
стапенор
при пневмонии 11
статус астматический 164
стафилококковая пневмония 57
стафилококковый бактериофаг
при дисбактериозе 584
стафилококковый дисбактериоз 579
стеатогепатит неалкогольный 831
стеатоз алкогольный 830
стеаторея
при первичном билиарном циррозе печени 807
при первичном склерозирующем холангите 788
стентирование панкреатического протока 747
стенты билиарные
при первичном склерозирующем холангите 789
степени
недостаточности питания 922
кровопотери 467
стероидный остеопороз 120
стероидный сахарный диабет 119
стероиды анаболические
при язвенной болезни 454
стимуляторы дыхания
при ХОБЛ 232
стимуляция диафрагмального нерва
при хроническом некалькулезном холецистите 775
стимуляция фагоцитоза
при пневмонии 64
стоматит язвенный 542
Стрельниковой дыхательная гимнастика 186
Стрельцова дыхательная гимнастика 186
стрептокиназа при ТЭЛА 263
стрептококковая пневмония 59
стрептомицин
при пневмонии 21
стресс оксидативный 833
стрессовые язвы
при острой печеночной недостаточности 969
стриктура пищевода
пептическая 373
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 363
стриктуры желчных протоков
при первичном склерозирующем холангите 790
стронгилоидоз
при хроническом некалькулезном холецистите 768
стул ахолический 786
субмассивная ТЭЛА 258, 261
су-джок терапия
при бронхиальной астме 187
сукралфат
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 367
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 652
при острой печеночной недостаточности 969
при хроническом атрофическом гастрите 390
при хроническом рефлюкс-гастрите 404
при хроническом хеликобактерном гастрите 400
при язвенной болезни 450
сукрат гель 368
сулиндак
при первичном билиарном циррозе печени 805
сульперазон
при пневмонии 17
сульпирид
при синдроме раздраженного кишечника 718
при язвенной болезни 453
сульпирид см. эглонил
сультамициллин
при пневмонии 12
сульфасалазин
при болезни Крона 607
при неспецифическом язвенном колите 630
местное применение 650
сульфат магния
при дискинезиях желчного пузыря 743
сумамед
при пневмонии 26
супракс см цефиксим
супрастин см. хлоропирамин
сурфактант 225
при альвеолярном протеинозе легких 334
при ОРДСВ 83
сустак-форте
при ахалазии кардии 359
при эзофагоспазме 357
сушеница болотная
при дискинезиях желчного пузыря 744
настой при хроническом некалькулезном холецистите 772
сфинктер Одди 735
дисфункция 744
сфинктеротомия эндоскопическая 747

Т

тавамин
при острой печеночной недостаточности 967
при хронической печеночной энцефалопатии 959
таваник см левофлоксацин
тавегил см. клемастин
тазофелон
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 653
тазоцин
при пневмонии 14
тайлед
при бронхиальной астме физического усилия 195
тайлед см недокромил натрия
такролимус
при аутоиммунном гепатите 912
Т-активин
при атопической бронхиальной астме 103
при пневмонии 63
при хроническом вирусном гепатите 895
при хроническом некалькулезном холецистите 774
при хроническом панкреатите 996
талидомид
при первичном билиарном циррозе печени 805
тамоксифен
при лимфангиолейомиоматозе 332
при первичном билиарном циррозе печени 805
тампонада эмфизематозная сердечная 311
танальбин
при хроническом энтерите 559
танафлон

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при хроническом некалькулезном холецистите 770
тардиферон
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
таривид см офлоксацин
тартразин
при аспириновой бронхиальной астме 195
таурин
при первичном склерозирующем холангите 785
тахикинин рецепторы 727
творожно-кефирная диета 762
тегасерод
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 366
при запорах 710
тейкопланин
при пневмонии 32
телбивудин
при хроническом вирусном гепатите 857
при хроническом вирусном гепатите В 867
при циррозе печени 919
телензепин
при язвенной болезни 434
телитромицин
при пневмонии 28
телфаст см. фексофенадин
тельца Мэллори 838
тенектеплаза 263
тенофовир
при хроническом вирусном гепатите 857
при хроническом вирусном гепатите В 867
при циррозе печени 918
теобилонг
при бронхиальной астме 133
теопек
при бронхиальной астме 133
теотард
при бронхиальной астме 133
теофиллин
для купирования приступов при бронхиальной астме 152
механизм действия 130
побочные эффекты 134
при бронхиальной астме 130
при ночной гипоксемии 311
тепловые процедуры
при хроническом хеликобактерном гастрите 403
терапия по требованию
при функциональной диспепсии 384
тербуталин
для купирования приступов при бронхиальной астме 146
при бронхиальной астме 127
при ХОБЛ 216
терлипрессин
при гепаторенальном синдроме 962
при кровотечении из варикозных вен пищевода 947
термокоагуляция эндоскопическая
при гастродуоденальном кровотечении 474
термопсис, настой травы
при ХОБЛ 221
термотерапия
при бронхиальной астме 190
терпенгидрат
при ХОБЛ 223
терфенадин
при первичном склерозирующем холангите 787
тест
ELISA 268
Акабане 776
вазодилатирующий 287
вазореактивный 287
дыхательный водородный 575
связывания чисел 951
тетраолеан см олететрин
тетратиомолибдат аммония
при гепатоцеребральной дистрофии 820
тетрациклин
при болезни Уиппла 529
при пневмонии 23
при язвенной болезни 424
тиазолидиндионы
при неалкогольном стеатогепатите 845
тианептин
при синдроме раздраженного кишечника 719
при хроническом некалькулезном холецистите 774
при хроническом неязвенном колите 675
тианептин см коаксил
тидокол
при неспецифическом язвенном колите 635
тиенам см имипенем-циластатин
тикар
при пневмонии 13
тикарциллин
при пневмонии 13
тикарциллин/клавуланат
при пневмонии 14
тималин
при атопической бронхиальной астме 103
при пневмонии 63
при хроническом вирусном гепатите 895
при хроническом некалькулезном холецистите 774
при хроническом панкреатите 996
тиментин
при пневмонии 14
тимоген
при пневмонии 63
при хроническом вирусном гепатите 895
α-тимозин
при хроническом вирусном гепатите В 870
при хроническом вирусном гепатите 857
при хроническом вирусном гепатите 895
тимоптин
при атопической бронхиальной астме 103
при хроническом некалькулезном холецистите 774
тимостимулин
при пневмонии 63
тимусамин
при пневмонии 63
тимьян обыкновенный
при дискинезиях желчного пузыря 744
тинидазол
при лямблиозе кишечника 551
при язвенной болезни 424
тиоктацид
при глютеновой энтеропатии 540
при неалкогольном стеатогепатите 841
при печеночной коме 975
при циррозе печени 924
тиоктовая кислота
при печеночной коме 975
тиосульфат натрия
при хроническом панкреатите 995
тиотропиум бромид
при бронхиальной астме 134
при ХОБЛ 213
тип А хронического гастрита 387
тиреоидит аутоиммунный
при хроническом вирусном гепатите С 901
тиреотоксикоз
состояние желчных путей 735
тисасен 700
тканевой активатор плазминогена 263
тмин
при дискинезиях желчного пузыря 744
тобрамицин
при бактериальном холангите 788
при муковисцидозе 338
при пневмонии 21
тогасерод
при функциональной диспепсии 383
токи синусоидальные модулированные
при хроническом атрофическом гастрите 396
токоферол
при бронхиальной астме 193
при первичном билиарном

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

циррозе печени 802
при циррозе печени 926
при язвенной болезни 454
токсическая дилатация толстой кишки 654
токсический фиброзирующий альвеолит 330
толбивудин
при хроническом HBe-негативном вирусном гепатите В 875
толваптан
при цирротическом асците 942
толерогены 101
тонкокишечная цилиндрическая метаплазия
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 364
топаал см. топалкан
топалкан
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 367
при язвенной болезни 447
торакоскопическая спланхнотомия
при хроническом панкреатите 988
торасемид
при цирротическом асците 937
тотальная дыхательная недостаточность 310
тотальное портокавальное шунтирование
при циррозе печени 964
тотальный парацентез 939
точечный массаж
при бронхиальной астме 179
трамадол
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 985
транексамовая кислота
при гастродуоденальном кровотечении 472
транзипег 706
транквилизаторы
при ахалазии кардии 360
при дискинезиях желчного пузыря 739
при дисфункции сфинктера Одди 745
транскрипторные факторы 109
трансплантация
комплекса сердце-легкие
при легочной гипертензии 299
легких
при веноокклюзионной болезни легких 316
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
при легочной гипертензии 299
при ХОБЛ 233
печени
при аутоиммунном гепатите 914
при гепатоцеребральной дистрофии 820
при идиопатическом гемохроматозе 815
при лекарственных гепатопатиях 823
при острой печеночной недостаточности 969
при первичном билиарном циррозе печени 808
при печеночной коме 979
при хронической печеночной энцефалопатии 960
при цирротическом асците 942
трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование 941
трасилол 79, 266
при острой печеночной недостаточности 969
при печеночной коме 976
при хроническом панкреатите 988
Траскова микстура противоастматическая 175
Трейтца связка 477
трепростенил
при легочной гипертензии 307
при легочном сердце 307
триампур
при цирротическом асците 938
триамцинолон
при аутоиммунном гепатите 910
при бронхиальной астме 117
триамцинолона ацетонид
при бронхиальной астме 115
трибимол см. коллоидный висмута субцитрат
триган
при хроническом панкреатите 984
триентин
при гепатоцеребральной дистрофии 819
трикетохолановая кислота
при хроническом некалькулезном холецистите 769
трилакт
при дисбактериозе 592
тримебутин
при дисбактериозе 594
при запорах 710
при синдроме раздраженного кишечника 728
при хроническом панкреатите 984
триметрексат
при пневмоцистной пневмонии 61
триптофана нарушение всасывания 501
трисоль
при хроническом панкреатите 989
трихопол
при хроническом некалькулезном холецистите 768
трихоцефалез
при хроническом некалькулезном холецистите 768
триэтилена тетрамин
при гепатоцеребральной дистрофии 819
тровентол
для купирования приступов при бронхиальной астме 151
тромбоксан А2 196
тромболитическая терапия
при ТЭЛА 261
противопоказания 262
тромбопластин 271
тромботические изменения легочных сосудов 284
тромбоцитарная масса 266
тромбоцитаферез при атопической бронхиальной астме 104
тромбоцитопения
гепарининдуцированная 268
при хроническом вирусном гепатите С 900
тропическая спру 509, 544
турбухалер 144
ингалятор 113
туринал см норколут
тусупрекс
при пневмонии 67
тучные клетки каналы хлора 121
тысячелистника травы настой
при хроническом некалькулезном холецистите 772
ТЭЛА профилактика 276

У

УВЧ
при пневмонии 85
при хроническом некалькулезном холецистите 775
терапия при бронхиальной астме 177
углеводы галогенизированные 795
уголь активированный
при первичном билиарном циррозе печени 806
удаление селезенки
при циррозе печени 964
ударно-волновая холелитотрипсия 758
ударных волн электромагнитная генерация 758
узелковый периартериит
при хроническом вирусном гепатите В 897
УЗИ
при неалкогольном стеатогепатите 836
при первичном билиарном циррозе печени 799
при первичном склерозирующем холангите 782
Уиппла болезнь 528
ульгастран см. сукралфат
ультразвуковая терапия
при бронхиальной астме 177

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при хроническом некалькулезном холецистите 776
при хроническом хеликобактерном гастрите 403
при язвенной болезни 461
ульфамид см. фамотидин
умбеллиферон 742
уназин
при пневмонии 12
ундевит
при циррозе печени 924
унипен
при пневмонии 11
унитиол
при гепатоцеребральной дистрофии 820
урбазон см метилпреднизолон
уреазный тест 422
урегит
при цирротическом асците 937
уреидопенициллин
при хроническом панкреатите 989
уровни доказательности 139
урокиназа
при ТЭЛА 265
урсодезоксихолевая кислота
при алкогольной болезни печени 828
при алкогольном гепатите 830
при аутоиммунном гепатите 913
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 370
при дискинезиях желчного пузыря 743
при дисфункции сфинктера Одди 745
при желчнокаменной болезни 753, 757
при лекарственных гепатопатиях 823
-при муковисцидозе 342
при неалкогольном стеатогепатите 842
при первичном билиарном циррозе печени 802
при первичном склерозирующем холангите 784
при перекрестном аутоиммунном синдроме 810
при постхолецистэктомическом синдроме 748
при хроническом вирусном гепатите 901
при циррозе печени 927
урсосан см урсодезоксихолевая кислота
урсотерапия 755
урсофальк
при дисфункции сфинктера Одди 745
при желчнокаменной болезни 753, 757
урсофальк см. урсодезоксихолевая кислота
ускользание эффекта антагонистов кальция 289
устойчивость генетическая 868
устойчивость фенотипическая 868
УФО
грудной клетки
при бронхиальной астме 177
крови при бронхиальной астме 178, 192

Ф

фазижин см. тинидазол
фактор некроза опухоли-α
антагонисты 326
фактор, активирующий тромбоциты 104
факторы
инсулинорезистентности 832
протромбинового комплекса 270
риска бронхиальной астмы 97
свертывающей системы 263
транскрипторные 109
фалькамин
при острой печеночной недостаточности 967
при печеночной коме 974
при хронической печеночной энцефалопатии 959
фамотидин
при гастродуоденальном кровотечении 473
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 369
при функциональной диспепсии 382
при хроническом панкреатите 986
при хроническом рефлюкс-гастрите 404
при язвенной болезни 437
фарадизация желчного пузыря
при хроническом некалькулезном холецистите 775
фарадизация
при дискинезиях желчного пузыря 744
фасижин
при хроническом некалькулезном холецистите 768
фасциолез
при хроническом некалькулезном холецистите 768
федотозин
при синдроме раздраженного кишечника 728
фексофенадин
при аллергическом гастроэнтерите 489
фелодипин
при ишемической болезни кишечника 669
феметерре
при хроническом некалькулезном холецистите 771
фенаболин
при нарушениях всасывания 522
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 984
фенилацетат натрия
при хронической печеночной энцефалопатии 958
фенилбутазон
влияние на содержание теофиллина 132
фенилбутират
при муковисцидозе 343
фенилин 269
фенистил см. диметинден
фенитоин
влияние на содержание теофиллина 132
фенкарол см. хифенадин
фенобарбитал
билирубин-снижающий эффект 750
при болезни Жильбера 750
при желчнокаменной болезни 753
при первичном билиарном циррозе печени 806
при первичном склерозирующем холангите 787
феноксиметилпенициллин
при пневмонии 10
фенолфталеин 701
фенотерол
для купирования приступов при бронхиальной астме 146
при ХОБЛ 214
фенотипическая устойчивость 868
фенспирид
при бронхоэктатической болезни 255
фенспирид см эреспал
фентанил
при хроническом панкреатите 985
фенфлурамин 285
фенхель
при дискинезиях желчного пузыря 744
ферментная терапия заместительная 512
при хроническом панкреатите 992
ферментопатические гипербилирубинемии 749
ферменты панкреатические 494
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом панкреатите 987
ферролакс 707
ферроплекс
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
феррум-лек
при нарушениях всасывания 525
фестал

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при дисбактериозе 593
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом атрофическом гастрите 392
при хроническом некалькулезном холецистите 769
при хроническом панкреатите 993
фибринолиз 263
фиброгастродуоденоскопия
при первичном билиарном циррозе печени 800
фиброз легких диффузный интерстициальный 307
фиброз перидуктулярный 800
фиброз ретроперитонеальный 790
физиотерапия
при дискинезиях желчного пузыря 744
при ХНДП 480
при ХОБЛ 235
при хроническом атрофическом гастрите 395
при хроническом некалькулезном холецистите 775
при хроническом панкреатите 997
при хроническом энтерите 567
при язвенной болезни 461
фильтрум-сти
при хронической печеночной энцефалопатии 960
фильтры в нижней полой вене 279
финоптин см верапамил
фитоаппликации
при язвенной болезни 460
фитомуцил 703
фитотерапия
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом атрофическом гастрите 393
при хроническом хеликобактерном гастрите 399
при хроническом энтерите 560
при язвенной болезни 458
флавинадениннуклеотид
при печеночной коме 975
флавинат
при печеночной коме 975
при циррозе печени 927
фламин
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 770
флеботомия
при легочной гипертензии 285
при легочном сердце 309
при синдроме гипервязкости крови 314
фликсотид см флютиказона пропионат
флобоцин см офлоксацин
флонивин
при дисбактериозе 591
при острой печеночной недостаточности 970
при пневмонии 61
при ХОБЛ 224
флуимуцил см ацетилцистеин
флуимуцил-антибиотик НТ
при бронхоэктатической болезни 255
флуклоксациллин
при пневмонии 11
флуконазол
при дисбактериозе 581
при острой печеночной недостаточности 968
флумазенил
при хронической печеночной энцефалопатии 959
флунизолид
при бронхиальной астме 114
флуоресцентная ФЭГДС 375
флютиказона пропионат 114
при ХОБЛ 219
Фогарти катетер 276
фолиевая кислота
в профилактике ТЭЛА 278
при алкогольной болезни печени 826
при бронхиальной астме 193
при неспецифическом язвенном колите 631
нарушение всасывания 504
фондапаринукс
при ТЭЛА 269
форадил см формотерол
форлакс
при дисбактериозе 594
при синдроме раздраженного кишечника 730
форлакс см. макрогол
формотерол
при бронхиальной астме 126
при ХОБЛ 216
фортум
при пневмонии 17
фосамакс
при глютеновой энтеропатии 540
при муковисцидозе 343
фосамакс см алендронат
фосфаден
при хроническом вирусном гепатите 905
фосфалюгель
при язвенной болезни 445
фосфатов нарушение всасывания 507
фосфоглив
при аутоиммунном гепатите 913
при хроническом вирусном гепатите 903
фосфодиэстераза 294
фосфолипаза А2 196
фосфолипиды эссенциальные
при алкогольной болезни печени 826
при алкогольном гепатите 830
фотодинамическая терапия
при эзофагите Барретта 376
фрагментация тромбоэмбола
при ТЭЛА 276
фрагмин
в профилактике ТЭЛА 277
при ТЭЛА 268
фраксипарин
при ТЭЛА 269
фракционное дуоденальное зондирование 737
фракция выброса желчного пузыря 736, 760
фрезубин
при хронической печеночной энцефалопатии 959
фреон 144
Фридлендера палочка 47
фруктовая диета 763
фруктоза
при печеночной коме 975
фтолазол
при дисбактериозе 579
фторхинолоны
влияние на содержание теофиллина 132
побочные эффекты 35
при пневмонии 33
фузафунгин
при обострении ХОБЛ 250
фузидиевая кислота
при пневмонии 32
фузидин-натрий
при дисбактериозе 581
при пневмонии 33
фундопликация 373
функциональная диспепсия 377
функциональные расстройства системы пищеварения классификация 377
фуразолидон
при дисбактериозе 580, 583
при хроническом некалькулезном холецистите 768
при язвенной болезни 425
фуросемид
при острой печеночной недостаточности 968
при цирротическом асците 936

Х

Хаммена-Рича болезнь 321
Хартнупа болезнь 500
Хаунсфилда единицы 754
хвойные ванны
при дискинезиях желчного пузыря 744
хеликобактерный гастрит хронический 397
Хеллер, метод кардиотомии 360
Хенда-Шюллера-Крисчена болезнь 333
хенодезоксихолевая кислота

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при желчнокаменной болезни 753, 756
хенотерапия комбинированная 757
хилак-форте
при дисбактериозе 591
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом энтерите 559
хиноксолины
при пневмонии 36
хирургическое лечение
при болезни Крона 612
при гастродуоденальном кровотечении 476
при дисфункции сфинктера Одди 746
при желчнокаменной болезни 760
при неспецифическом язвенном колите 655
при хроническом панкреатите 998
при циррозе печени 964
при эозинофильном гастроэнтерите 492
при язвенной болезни 463
хифенадин
при аллергическом гастроэнтерите 488
хламидии
при бронхиальной астме 191
при ХОБЛ 240
хламидийная пневмония 43, 46
хлоксил
при хроническом некалькулезном холецистите 768
хлора нарушение всасывания 508
хлорамбуцил
при первичном билиарном циррозе печени 805
хлорамфеникол
влияние на содержание теофиллина 132
см левомицетин
хлоргидропеническая кома 482
хлорозил
при хроническом некалькулезном холецистите 764
при хроническом панкреатите 983
хлоропирамин
при аллергическом гастроэнтерите 487
хлорофиллипт
при дисбактериозе 580
хлороцид С см левомицетин
хлороцид см левомицетин
хлосоль
при хроническом панкреатите 989
ХНДП 477
ХОБЛ 205
адреностимуляторы 214
бронходилататоры 211
вакцины 220
глюкокортикоиды ХОБЛ 218
классификация 206
критерии выписки из стационара 253
обострения 240
отхаркивающие средства 220
протоколы лечения обострений 253
реабилитация 233
хирургическое лечение 233
холинолитики 212
холагогум
при хроническом некалькулезном холецистите 771
холагол
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 770
холангиол пролиферация 800
холангиопластика эндоскопическая
при первичном склерозирующем холангите 786
холангит
бактериальный 788
иммуноглобулин G4-ассоциированный 790
негнойный деструктивный 800
первичный склерозирующий 779
холатохолестериновый коэффициент 747, 753
холафлукс
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 770
холекинетики
при хроническом некалькулезном холецистите 771
холелитики
при хроническом некалькулезном холецистите 772
холелитотрипсия ударно-волновая 758
холензим
при дискинезиях желчного пузыря 743
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом атрофическом гастрите 392
при хроническом некалькулезном холецистите 769
холеретики истинные 769
холестаз
доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный 793
признаки 786
прогрессирующий семейный внутрипеченочный 792
холестатические болезни генетические 791
холестипол
при первичном билиарном циррозе печени 805
при первичном склерозирующем холангите 787
холестирамин
при кишечной оксалатурии 526
при первичном билиарном циррозе печени 804
при первичном склерозирующем холангите 787
при хроническом энтерите 564
холецин
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 769
холецистит некалькулезный 762
холецистокинетики
при дискинезиях желчного пузыря 743
холецистокинин
для оценки функции желчного пузыря 736
холецистолитотомия 761
холецистэктомия
недостаточность сфинктера Одди 738
открытая 760
при дискинезиях желчного пузыря 744
холинергическая бронхиальная астма 197
холинергические рецепторы 150
холинолитики
для купирования приступов при бронхиальной астме 150
побочные эффекты 151
при астматическом статусе 168
при ахалазии кардии 360
холинолитики при бронхиальной астме 134
при дискинезиях желчного пузыря 740
при дискинезиях желчного пузыря 741
при ХОБЛ 212
хологон
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 769
холосас
при дискинезиях желчного пузыря 743
холототысячелистник
при дискинезиях желчного пузыря 744
хофитол
при алкогольной болезни печени 827
при лекарственных гепатопатиях 823
при неалкогольном стеатогепатите 842
хроматография газовая 575
хроническая обструктивная болезнь легких см также ХОБЛ 205

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

хронические гепатиты классификация 850
хронический вирусный гепатит 851
хронический вирусный гепатит D 883
хронический вирусный гепатит В
диагностические критерии 858
хронический вирусный гепатит С 883
генотипы 886
наблюдение после лечения 891
определение стадии 886
хронический гастрит 385
активность 386
хронический гепатит 849
состояние желчных путей 735
хронический панкреатит 980
хронический энтерит 556
хроническое заболевание почек
при хроническом вирусном гепатите С 899
хроническое легочное сердце 305
хроническое нарушение дуоденальной проходимости
при хроническом панкреатите 996
Хьюстонская классификация хронического гастрита 386

Ц

цеклор
при пневмонии 18
целебрекс
при хроническом панкреатите 985
целекоксиб
при хроническом панкреатите 985
целиакия 531
целобрекс
при эзофагите Барретта 376
цепорекс
при пневмонии 18
цепорин
при пневмонии 16
церукал
при дискинезиях желчного пузыря 742
при хроническом панкреатите 996
см. метоклопрамид
цетирезин
при аллергическом гастроэнтерите 488
цефадил
при пневмонии 16
цефадроксил
при пневмонии 18
цефазидим
иммуномодулирующее действие 62
при пневмонии 16
цефазолин п
ри пневмонии 16
цефаклор
иммуномодулирующее действие 62
при пневмонии 18
цефалексин
при пневмонии 18
цефалоридин
при пневмонии 16
цефалоспорины
при пневмонии 15
цефалотин
при пневмонии 16
цефамандол
при пневмонии 16
цефамезин
при пневмонии 16
цефапирин
при пневмонии 16
цефатоксим
при спонтанном бактериальном перитоните 945
цефепим
при муковисцидозе 338
при пневмонии 18
цефетамет
при пневмонии 18
цефизон
при пневмонии 16
цефиксим
при пневмонии 19
цефобид
при пневмонии 17
цефокситин
при пневмонии 17
цефомонид см цефсулодин
цефоницид
при пневмонии 16
цефоперазон
при острой печеночной недостаточности 968
при пневмонии 17
при хроническом панкреатите 989
цефоранид
при пневмонии 16
цефотаксим при бактериальном холангите 788
цефотаксим
при острой печеночной недостаточности 968
при пневмонии 16
при хроническом панкреатите 989
цефотетан
при пневмонии 17
цефпиром
при пневмонии 17
цефподоксим
при пневмонии 18
цефрадин
при пневмонии 18
цефспан см цефиксим
цефсулодин
при пневмонии 18
цефтазидим
при муковисцидозе 338
при острой печеночной недостаточности 968
при пневмонии 17
цефтибутен
при пневмонии 18
цефтизоксим
при пневмонии 16
цефтриаксон
при бактериальном холангите 788
при болезни Уиппла 529
при острой печеночной недостаточности 968
при пневмонии 16
при хроническом некалькулезном холецистите 768
цефуроксим
при пневмонии 16
при хроническом панкреатите 989
аксетил при пневмонии 18
цеффин
при пневмонии 16
цианиданол
при хроническом вирусном гепатите 903
цианоз серый 167
цизаприд
побочные эффекты 366
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 366
при запорах 710
при ХНДП 480
циквалон
при дискинезиях желчного пузыря 743
при хроническом некалькулезном холецистите 768
при хроническом некалькулезном холецистите 770
циклациллин
при пневмонии 12
циклокапрон см. транексамовая кислота
циклооксигеназа 196, 406
ингибиторы при эзофагите Барретта 376
циклопен
при пневмонии 12
циклоспорин А
при аутоиммунном гепатите 912
при болезни Крона 609
при неспецифическом язвенном колите 639
циклоспорин
при бронхиальной астме 135
при неспецифическом язвенном колите
местное применение 651
при первичном билиарном циррозе печени 805
циклоферон
при хроническом вирусном гепатите 857
циклофосфамид
влияние на содержание теофиллина 132

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при аутоиммунном гепатите 913
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 324
циклохалер 144
ингалятор 113
циметидин
влияние на содержание теофиллина 132
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 369
при хроническом панкреатите 986
при язвенной болезни 435
цинк
при хронической печеночной энцефалопатии 958
нарушение всасывания 505
цинктерал
при гепатоцеребральной дистрофии 820
ципробай см ципрофлоксацин
ципрогептадин
при аллергическом гастроэнтерите 487
ципрофлоксацин
при болезни Крона 612
при дисбактериозе 580
при дисфункции сфинктера Одди 746
при муковисцидозе 338
при пневмонии 34
при спонтанном бактериальном перитоните 945
при хронической печеночной энцефалопатии 956
при хроническом некалькулезном холецистите 768
циркулярный душ
при дискинезиях желчного пузыря 744
цирроз печени 916
кардиальный застойный 920
первичный билиарный 795
показания для госпитализации 921
при муковисцидозе 342
состояние желчных путей 735
шкала тяжести по Чайльду-Пью 917
цистина нарушение всасывания 501
цистинурия 501
цитомегаловирусная пневмония 60
цитоплазматические перинуклеарные антинейтрофильные антитела 780
цитостатики
при болезни Крона 609
при гистиоцитозе Х легких 333
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 324
при неспецифическом язвенном колите 638
при экзогенном аллергическом альвеолите 328
цитотек см. мизопростол
цитохром Р-450 294, 439
количественная оценка активности 838
цитохром С
при печеночной коме 975
при хроническом атрофическом гастрите 391
цитрат калия
при кишечной оксалатурии 526
цифоперазон
при хроническом некалькулезном холецистите 768

Ч

чабреца трава
при ХОБЛ 223
Чайльда-Пью шкала тяжести
при циррозах печени 917
частичный вирологический ответ 869
Чейн-Стокса дыхание 166
черемухи ягоды
при хроническом энтерите 561
черепно-мозговая травма 262
черники ягоды
при хроническом энтерите 561
четырехквадрантная биопсия пищевода 376
чистотел
при дискинезиях желчного пузыря 744
чревного сплетения блокада
при хроническом панкреатите 988
чреспеченочная микрохолецистостомия
при хроническом панкреатите 999

Ш

Шегрена синдром 315
шиповник
при дискинезиях желчного пузыря 744
Штарка кардиодилататор 360
шунтирование
перитонеовенозное 941
портокавальное тотальное
при циррозе печени 964
щелочная смесь Гафтера
при хроническом панкреатите 986
щелочная фосфатаза
при дисфункции сфинктера Одди 746
Щербак гальванический воротник
при ахалазии кардии 360

Э

эбастин
при аллергическом гастроэнтерите 488
эвакуация
желудочного содержимого
при хроническом панкреатите 986
экссудата 319
эглонил
при хроническом некалькулезном холецистите 774
эглонил см. сульпирид
эзомепразол
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 368
при хроническом панкреатите 986
при эзофагите Барретта 376
при язвенной болезни 426
при язвенной болезни 441
при функциональной диспепсии 382
эзофагеальный клиренс
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 362
эзофагит
Барретта 375
геморрагический 373
при ахалазии кардии 360
эзофагогастростомия
при циррозе печени 964
эзофагоспазм 357
эзофагэктомия
при ахалазии кардии 361
Эйзенменгера синдром 313
эйкозопентаеновая кислота
при неспецифическом язвенном колите 645
экзацил см. транексамовая кислота
экзогенная печеночная кома 972
экзогенный аллергический альвеолит 328
экофлор
при дисбактериозе 588
экссудата эвакуация 319
экссудативная энтеропатия 546
экстракорпоральная детоксикация 71
экстракорпоральная иммуносорбция
при атопической бронхиальной астме 104
экстрамукозная миотомия нижнего пищеводного сфинктера 360
электрическое поле УВЧ
при хроническом некалькулезном холецистите 775
электрогрязевые аппликации
при хроническом некалькулезном холецистите 776
электродрегинг
при хроническом панкреатите 997
электрокоагуляция мультиполярная слизистой пищевода 376
электролитные нарушения
при печеночной коме 976
электромагнитная генерация ударных волн 758
электрофорез внутрижелудочный 396
электрофорез
новокаина

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при хроническом панкреатите 998
при бронхиальной астме 177
при пневмонии 85
при хроническом некалькулезном холецистите 776
с новокаином
при дискинезиях желчного пузыря 744
элементарная диета
при нарушениях всасывания 510
элениум
при ахалазии кардии 360
элеутерококка экстракт
при дискинезиях желчного пузыря 739
при пневмонии 65
при хроническом некалькулезном холецистите 774
элиминационная диета
при аллергическом гастроэнтерите 484
эмболизация селезеночной артерии 964
эмболэктомия экстренная
при ТЭЛА 275
эмпиема плевры 41
при пневмонии 85
эмтрицитабин
при хроническом вирусном гепатите 857
при хроническом вирусном гепатите B 867
эмульсии жировые
при циррозе печени 923
эндогенная печеночная кома 971
эндоглобулин
при вариабельной гипогаммаглобулинемии 551
эндоскопическая папиллосфинктеротомия 788
при хроническом панкреатите 988
при хроническом панкреатите 999
эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
при первичном склерозирующем холангите 782
эндоскопическая склеротерапия
при кровотечении из варикозных вен пищевода 948
эндоскопическая сфинктеротомия 747
эндоскопическая хирургия
при ахалазии кардии 360
эндоскопическая холангиопластика
при первичном склерозирующем холангите 786
эндоскопическое лечение
при гастродуоденальном кровотечении 474
эндотелиальная дисфункция
при легочной гипертензии 307
эндотелин-1 292
эндотрахеальная интубация
при ТЭЛА 260
энзимотерапия системная
при хроническом вирусном гепатите 905
энзистал
при дисфункции сфинктера Одди 746
при хроническом панкреатите 994
эноксапарин
в профилактике ТЭЛА 277
при легочной гипертензии 299
при легочной гипертензии 304
при ТЭЛА 269
эноксацин
влияние на содержание теофиллина 132
при пневмонии 34
энпит белковый
при нарушениях всасывания 509
энпростил
при язвенной болезни 449
энтекавир
при хроническом HBe-негативном вирусном гепатите B 875
при хроническом вирусном гепатите 857
при хроническом вирусном гепатите B 867
при циррозе печени 919
энтекавир-устойчивый вирусный гепатит B 879
энтеральное питание 516
при острой печеночной недостаточности 967
энтерит хронический 556
энтеробактерная пневмония 57
энтеробактерный дисбактериоз 580
энтеродез
при гастродуоденальном кровотечении 475
при печеночной коме 974
при хроническом энтерите 559
энтерококк
при хроническом некалькулезном холецистите 766
энтерококковый дисбактериоз 580
энтерол
при болезни Уиппла 529
при дисбактериозе 591
при хроническом энтерите 559
энтеропатия экссудативная 546
энтеросал
при дисбактериозе 595
энтеросгель
при дисбактериозе 595
энтеросорбция 174
при хронической печеночной энцефалопатии 960
энтерофурил
при дисбактериозе 583
энцефалопатия
висмутовая 447
портосистемная 949
эозинофильный гастроэнтерит 491
эпителиальная защита 362
эпопростенол
при веноокклюзионной болезни легких 316
при легочной гипертензии 291
эпоцелин
при пневмонии 16
эрадикация H. pylori
при язвенной болезни 419
эргокальциферол
при первичном билиарном циррозе печени 801
эрготерапия
при бронхиальной астме физического усилия 195
эревит
при циррозе печени 924
эреспал
при ХОБЛ 229
эреспал см фенспирид
эритромицин
влияние на содержание теофиллина 132
при дисбактериозе 579
при пневмонии 26
эритроцитарная масса 79
при гастродуоденальном кровотечении 471
эритроцитоз
при легочной гипертензии 285
эриус см. дезлоратадин
эрозивный рефлюкс-эзофагит 371
эрсефурил
при дисфункции сфинктера Одди 746
см. нифуроксазид
эртапенем
при пневмонии 20
эспумизан см. симетикон
эссенциале
при алкогольной болезни печени 827
при глютеновой энтеропатии 540
при лекарственных гепатопатиях 823
при пневмонии 65
при хроническом вирусном гепатите 902
при хроническом энтерите 566
при циррозе печени 924
эссенциальные фосфолипиды
при неалкогольном стеатогепатите 840
эссливер
при циррозе печени 925
эссливер форте
при хроническом вирусном гепатите 903
этаден
при язвенной болезни 454
этакриновая кислота
при цирротическом асците 937
этамзилат

Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi

при гастродуоденальном кровотечении 472
этанерсепт
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326
этаноламин олеат
при ахалазии кардии 360
этилморфин
при пневмонии 67
этосисклерол
при ахалазии кардии 360
эубиоз кишечника 558
эуфиллин
для купирования приступов при бронхиальной астме 152
механизм действия 130
при астматическом статусе 169
при обострении бронхиальной астмы 161
при обострении ХОБЛ 245
при пневмонии 62
при ТЭЛА 259, 275
при хроническом панкреатите 984
расчет скорости инфузии 169
эуфлорин
при дисбактериозе 588
при дисбактериозе 590
эфедрин
для купирования приступов при бронхиальной астме 148
при хроническом энтерите 562
эфирные масла
при бронхиальной астме 189

Я

язвенная болезнь 416
состояние желчных путей 735
язвенный колит неспецифический 625
язвенный стоматит 542
языков пламени симптом 375

https://t.me/medknigi
Еще больше книг на нашем telegram-канале MEDKNIGI "Медицинские книги"
https://t.me/medknigi